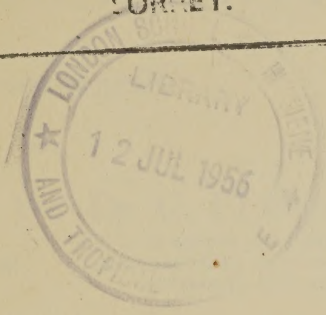
To be returned to

UNIVERSITY OF LONDON LIBRARY DEPOSITORY,

SPRINGHALE,

DENHAM,

SURREY.



3892

LONDON SCHOOL OF HYGIENE AND TROPICAL MEDICINE
12 JUL 1956

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Inhalt.

Seite

R. Pfeiffer, Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über specifisch baktericide Processe 1

Issaeff und W. Kolle, Experimentelle Untersuchungen mit Choleravibrionen an Kaninchen 17

W. Kolle, Ueber die Dauer des Vorkommens von Choleravibrionen in den Dejecten von Cholerareconvalescenten 42

P. Ehrlich und W. Hübener, Ueber die Vererbung der Immunität bei Tetanus 51

Camillo Terni und Peter Pellegrini, Bakteriologische Untersuchungen über die Choleraepidemie in Livorno in den Monaten September und October 1893 65

Claudio Fermi und Leone Pernossi, Ueber die Enzyme 83

B. Proskauer und M. Beck, Beiträge zur Ernährungsphysiologie des Tuberkelbacillus 128

Hans Hammerl, Ueber die in rohen Eiern durch das Wachsthum von Choleravibrionen hervorgerufenen Veränderungen 153

Kutscher, Der Nachweis der Diphtheriebacillen in den Lungen mehrerer an Diphtherie verstorbener Kinder durch gefärbte Schnittpräparate 167

Freiherr von Dungern, Ueber die Hemmung der Milzbrandinfection durch Friedländer'sche Bakterien im Kaninchenorganismus 177

Pfuhl, Beitrag zur Lehre von den Choleraepidemieen auf Schiffen 209

A. Wassermann, Ueber Concentrirung der Diphtherieantitoxine aus der Milch immunisirter Thiere 235

P. Ehrlich und A. Wassermann, Ueber die Gewinnung der Diphtherie-Antitoxine aus Blutserum und Milch immunisirter Thiere 239

K. A. H. Mörner, Einige Beobachtungen über das Verdampfen von Quecksilber in den Wohnräumen 251

A. Gärtner, Torfmull als Desinfectionsmittel von Fäkalien nebst Bemerkungen über Kothdesinfection im Allgemeinen, über Tonnen- und Grubensystem, sowie über Closetventilation 263

Landmann, Finden sich Schutzstoffe in dem Blutserum von Individuen, welche Variola bezw. Vaccine überstanden haben? 318

Kutscher, Ein Beitrag zur Kenntniss der bacillären Pseudotuberculose der Nagethiere. (Hierzu Taf. I u. II.) 327

Carl Spengler, Ueber Lungentuberculose und bei ihr vorkommende Mischinfectionen. (Hierzu Taf. III.) 343

Viquerat, Der Micrococcus tetragenus als Eiterungserreger beim Menschen . 411

Johannes Petruschky, Untersuchungen über Infection mit pyogenen Kokken 413
E. von Sommaruga, Ueber Stoffwechselproducte von Mikroorganismen. III. Mittheilung 441
Arthur Schattenfroh, Ueber die Wirkung von Bakterienproteïnen auf rotzkranke Meerschweinchen mit besonderer Berücksichtigung des Malleïns . 457
Viquerat, Das Staphylokokkenheilserum 483
Weiss, Ueber das Verhalten der Cholera-Erreger bei niedrigen Temperaturen . 492
W. Hesse, Zur Diagnose der Diphtherie 500
Josef Kőrösi, Ueber den Zusammenhang zwischen Armuth und infectiösen Krankheiten und über die Methode der Intensitätsrechnung 505
Jakob Bernheim, Ueber die Mischinfection bei Diphtherie 529

London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY
13 MAY 1925

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]

Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über specifisch baktericide Processe.[1]

Von

Prof. **R. Pfeiffer.**

In meiner Arbeit mit Issaeff „Ueber die specifische Bedeutung der Choleraimmunität“[2] hatte ich den Nachweis geführt, dass das Serum von Thieren, welche activ gegen Cholera immunisirt sind, nur gegen diese Vibrionenart eine specifische Wirkung auszuüben vermag, während es den übrigen Bakterienarten gegenüber sich nicht anders verhält, wie das Blutserum normaler Thiere. Wir hatten ferner gezeigt, dass diese specifische Beeinflussung der intraperitonealen Cholerainfection der Meerschweinchen ausschliesslich auf baktericiden Vorgängen beruht, welche irgendwie durch das Serum der immunisirten Thiere ausgelöst werden. In dieser Arbeit will ich versuchen, den Mechanismus dieser merkwürdigen baktericiden Functionen des Meerschweinchenorganismus soweit als möglich zu analysiren.

Die nächstliegende Erklärung für das rasche Absterben der in das Meerschweinchenbauchfell injicirten Cholerabakterien unter dem Einfluss des immunisirenden Serums war, dass hier chemische, bakterientödtende Substanzen eine Rolle spielten, die im Körper der activ immunisirten Thiere entstehen und bei der passiven Immunisirung durch das Serum dieser Thiere einfach mit übertragen werden. Diese Hypothese hatte von vornherein sehr viel Bestechendes, besonders da frühere experimentelle Arbeiten ihr eine feste Unterlage zu geben schienen. Ich meine hier besonders die wichtigen Untersuchungen von Behring und Nissen (Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten),

[1] Eingegangen am 30. Mai 1894.

[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. XVII. S. 355.

welche gezeigt hatten, dass das Serum von Meerschweinchen, die eine starke active Immunität gegen den Vibr. Metschnikowi erworben haben, gegen diese Vibrionenart ausgesprochene abtödtende Wirkungen erhält, welche dem Serum normaler Meerschweinchen fehlen. — Es war daher angezeigt, auch bei der Choleraimmunität nach derartigen Differenzen im Verhalten des Blutes normaler und immunisirter Thiere zu suchen. Und solche fanden sich in der That. Das Serum normaler Meerschweinchen besitzt unseren virulenten Choleraculturen gegenüber fast gar keine baktericiden Eigenschaften. In den ersten Stunden nach der Einsaat macht sich wohl eine Entwickelungshemmung geltend, bald aber beginnt eine zuerst langsame, dann aber immer raschere Vermehrung der eingesäten Cholerakeime, die bis zur Trübung und Häutchenbildung fortschreitet.[1] Wesentlich andere Resultate erhält man, wenn man die Cholerabakterien in das Serum choleraimmuner Meerschweinchen überträgt. Unter solchen Umständen sind deutliche baktericide Effecte vorhanden, welche, wenn die Zahl der eingesäten Cholerakeime nicht zu gross ist, bis zur völligen Sterilisirung des Serums gehen können.[2] Es lag nun sehr nahe, sich mit der Constatirung dieser interessanten Thatsachen zu begnügen und in ihnen den letzten Grund für die im Gefolge der activen oder passiven Choleraimmunität auftretenden baktericiden Processe zu sehen. Doch stehen dieser Auffassung sehr gewichtige Bedenken entgegen. Lazarus, Wassermann und ich hatten gefunden, dass schon sehr geringe Mengen des Serums von Cholerareconvalescenten, wenige Milligramme, bei den damit vorbehandelten Meerschweinchen die stärksten bakterientödtenden Effecte gegen die in die Bauchhöhle injicirten Choleravibrionen hervorrufen. Beruhten diese Wirkungen auf dem Gehalt des Serums an präformirten baktericiden Substanzen, so müsste das unverdünnte Serum für die Koch'schen Kommabacillen ein Desinfectionsmittel allerersten Ranges darstellen, — damit aber stehen die Thatsachen, wie schon früher von mir und A. Wassermann betont wurde,[3] in unvereinbarem Widerspruch. Die abtödtende Kraft derartigen hochwirksamen Menschenserums im Reagensglase ist nämlich verhältnissmässig recht gering und versagt sofort, sowie etwas grössere Mengen von Choleracultur (z. B. 1 Oese pro Cubikcentimenter) zugesetzt werden. Ganz ähnlich verhält sich auch das Serum von Meerschweinchen, die gegen Cholera immunisirt sind.

---

[1] Die gegentheiligen Angaben anderer Autoren, unter welchen sich auch Behring und Nissen befinden, beruhen wahrscheinlich auf der Verwendung stark abgeschwächter Choleraculturen, auf welche schon das normale Serum deletär zu wirken vermag.

[2] Vgl. Pfeiffer und Issaeff, a. a. O. S. 397.

[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV. S. 48.

Aus diesen experimentellen Ergebnissen dürfen wir schliessen, dass der Vorgang der passiven Immunisirung durch das Serum nicht auf der Uebertragung präformirter im Serum gelöster chemischer Körper beruhen kann, sondern wir müssen nach anderen Erklärungsmöglichkeiten Umschau halten. Es kommt hier an erster Stelle die Metschnikoff'sche Phagocytenlehre in Frage. Nach Metschnikoff wirkt das immunisirende Serum wie ein specifischer Reiz auf die Leukocyten, die dadurch veranlasst werden, die pathogenen Mikroorganismen aufzunehmen und zu zerstören. In der That trifft man bei Sectionen von Meerschweinchen, die nach Vorbehandlung mit wirksamem Serum einer relativ zu hohen Dosis des Choleravirus erlegen sind, oft genug massenhaft Eiterzellen, in deren Protoplasma Trümmer von Vibrionen und auch wohlerhaltene Kommabacillen schaarenweise gelegen sind, macht also Befunde, die durchaus mit den Metschnikoff'schen Forderungen im Einklang stehen.

Trotzdem hat eine minutiöse mikroskopische Untersuchung der in der Bauchhöhle der Meerschweinchen unter dem Einfluss immunisirenden Serums sich abspielenden Processe mich davon überzeugt, dass die Phagocytose lediglich eine Begleiterscheinung ist des auf ganz anderem Wege erfolgenden Zugrundegehens der Vibrionen.

Um die nun von mir zu beschreibenden Phänomene in voller Deutlichkeit beobachten zu können, muss man bei den Versuchsthieren möglichst hohe Immunitätsgrade zu erreichen suchen. Der Weg, auf welchem ich zu den folgenden Resultaten gekommen bin, wird am Besten aus einem genau dargestellten concreten Beispiel erhellen.

Ein Meerschweinchen von 530 grm Gewicht erhält am 28. März 1894 $^1/_3$ Cholera-Agarcultur durch Chloroformdämpfe sterilisirt subcutan. Am 4. April wird $^1/_2$ Oese des lebenden Choleravirus intraperitoneal injicirt. Mittels kleiner Glascapillaren wird nun von Zeit zu Zeit ein Tröpfchen des Peritonealexsudates hervorgeholt und im hängenden Tropfen und gefärbtem Deckglaspräparat untersucht. Nach einer Stunde sieht man so in der Bauchhöhlenflüssigkeit noch zahlreiche bewegliche Vibrionen, viele derselben sind jedoch schon unbeweglich, daneben gewahrt man mässig zahlreich kleine Kügelchen, die im hängenden Tropfen ganz wie Kokken aussehen und Degenerationsformen der zu Grunde gehenden Vibrionen darstellen.[1] Auch die noch nicht sehr zahlreichen Leukocyten enthalten

[1] Die frei in der Exsudatflüssigkeit enthaltenen Kügelchen sind am besten im hängenden Tropfen zu beobachten. Im gefärbten Präparat verlieren sie ihre scharfe Form und stellen sich als schlecht begrenzte, gewöhnlich rundliche, den Farbstoff nur schwer annehmende Körnchen dar, die nur bei angespannter Aufmerksamkeit und in sehr intensiv gefärbten Präparaten erkannt werden können, und die daher, wie es scheint, bisher allerseits übersehen worden sind.

grosse Mengen der Kügelchen und daneben wohlerhaltene Kommabacillen. Im weiteren Verlauf nimmt die Zahl der beweglichen Vibrionen stetig ab, dagegen mehren sich die frei im Exsudat schwimmenden runden Kügelchen (Granula) und es finden sich immer zahlreichere Phagocyten ein, die schliesslich im mikroskopischen Bilde vorherrschend sind. Erst nach 4—5 Stunden hat dieser Process seinen Abschluss erreicht; das Thier bleibt nach dem Ueberstehen einer deutlichen Intoxication am Leben.

Am 12./IV. 1894 wird die Präventivimpfung, diesmal mit 1 Oese Choleravirus wiederholt. Am 18./IV. 1894 und am 27./IV. werden dem inzwischen hochimmunisirten Meerschweinchen je volle 2 Oesen der lebenden Choleracultur intraperitoneal injicirt. Am letzteren Tage werden wieder Proben des peritonealen Exsudates mikroskopisch untersucht. Sofort nach der Einspritzung der enormen Virusdosis sind die massenhaften Vibrionen sämmtlich unbeweglich; nach 10 Minuten bemerkt man im hängenden Tropfen ausserordentlich zahlreiche freie Granula neben aufquellenden aber noch die Kommaform darbietenden Vibrionen, fast gar keine Leukocyten. Nach weiteren 10 Minuten, also im Ganzen 20 Minuten nach der Infection, sind sämmtliche Vibrionen verschwunden, an ihrer Stelle wimmelt die Bauchhöhlenflüssigkeit von den schon öfters erwähnten kleinen Kügelchen, die mindestens zu 95 Procent frei im Exsudat vorhanden sind, und nur zum kleinsten Theil im Protoplasma der in diesem Moment noch sehr spärlichen Leukocyten angetroffen werden. Nach weiteren 20 Minuten ist auch von den Vibrionentrümmern fast nichts mehr zu sehen. Die Choleravibrionen haben sich demnach unter meinen Augen ohne irgend wesentliche Betheiligung von Phagocyten frei im Bauchhöhlenexsudat aufgelöst, indem sie dabei dem Peritonealinhalt eine eigenthümlich schleimige, fadenziehende Beschaffenheit verleihen.

Dieses Phänomen der Vibrionenauflösung habe ich an einer ganzen Reihe von hochimmunisirten Meerschweinchen in durchaus gesetzmässiger Weise constatiren können. Damit ist aber für die intraperitoneale Cholerainfection der Meerschweinchen die Metschnikoff'sche Phagocytentheorie definitiv als irrig dargethan. Nicht die Phagocyten bedingen das Zugrundegehen der Koch'schen Vibrionen, sondern es treten hier andere Kräfte in Action. Die Phagocytose kann vollständig fehlen, ist also nicht das Wesentliche des Vorganges, sondern eine Begleiterscheinung von secundärer Bedeutung.

Die gleichen Resultate erhielt ich, als ich die baktericiden Vorgänge im Meerschweinchenperitoneum bei Thieren verfolgte, die passiv durch hochwirksames Serum immunisirt worden waren. Am Ueberzeugendsten fand ich folgende Versuchsanordnung: Ich verdünnte das Serum meiner

choleraimmunen Meerschweinchen, über dessen Wirkungswerth ich weiter unten berichten werde, mit der fünfzig- bis hundertfachen Menge Bouillon. Eine Oese 20stündiger Choleracultur wurde mit 1 ccm dieses Serum-Bouillongemisches aufgeschwemmt und einem kleinen Meerschweinchen von ca. 200 grm Gewicht intraperitoneal injicirt. Alle 10 Minuten wurde nun mit Glascapillaren etwas Bauchhöhlenflüssigkeit entnommen und mikroskopisch untersucht. Schon nach 20 Minuten waren die Vibrionen bis auf einen kleinen Rest in Körnchen verwandelt, nach 30 Minuten war die Auflösung der für das kleine Thier enormen Choleradosis vollendet, ohne irgend eine bemerkliche Betheiligung von Phagocyten. Diesen Fundamentalversuch habe ich unzählige Male stets mit gleichem Resultat wiederholt und demonstrirt.

Zur Controle stellte ich die zur Einspritzung benutzte Aufschwemmung der Cholerabakterien in dem Serumbouillongemisch in den Brütschrank, um zu erfahren, ob auch ausserhalb des Meerschweinchenkörpers baktericide Wirkungen auftreten würden. Doch blieben diese meinen Erwartungen entsprechend aus und es kam vielmehr zu einer rapide fortschreitenden Vermehrung der sich lebhaft bewegenden Vibrionen.

Bei diesen Versuchen spielt der Organismus der Meerschweinchen offenbar eine bedeutsame, sehr active Rolle. Die Bauchhöhle meiner Versuchsthiere verhält sich nicht wie ein einfacher Behälter, sondern reagirt auf den Reiz der injicirten Vibrionen unter dem Einfluss der im Serum vorhandenen immunisirenden Substanzen durch die Entfaltung baktericider Functionen.

Wir wollen nun sehen, ob wir über diesen Reactionsmodus noch etwas Näheres erfahren können.

Das Absterben und die Auflösung der Vibrionen in der Bauchhöhle meiner activ oder passiv immunisirten Meerschweinchen kann, nachdem durch die directe Beobachtung die Phagocytose als unwesentlich erkannt ist, a priori durch physikalische oder chemische Einflüsse bedingt sein. So könnte man sich beispielsweise vorstellen, dass die injicirten Kommabacillen etwa durch elektrische Ströme abgetödtet würden. Sehr viel wahrscheinlicher ist jedoch von vornherein die Annahme chemischer baktericider Substanzen, die allerdings, wie die oben geschilderten Versuche, in welchen das Choleravirus mit kleinen Serumdosen gemischt injicirt wurde, beweisen, nicht von langer Hand präformirt sein können, sondern erst in dem Moment gebildet werden und in Thätigkeit treten, wo ihre Anwesenheit nöthig wird.

Durch die Untersuchungen von Kossel wissen wir, dass in den Kernen aller Zellen chemische Körper (die Nucleïnsäuren) enthalten sind, die im freien Zustande recht erhebliche bakterientödtende Wirkungen zeigen. Ich musste mir die Frage vorlegen, ob nicht die in meinen Ex-

perimenten so auffällig hervortretende Destruction der Kommabacillen auf derartige allgemein verbreitete Bestandtheile des Organismus zu beziehen seien. Folgende Experimente, auf die ich als Fundamentalversuche den allergrössten Werth lege, entscheiden diese Frage in verneinendem Sinne.

Ich injicirte Meerschweinchen, die ich passiv durch das Serum choleraimmuner Thiere immunisirt hatte, ein Gemenge von Cholera- und Nordhafenvibrionen, um zu sehen, wie der Organismus sich diesem Gemisch gegenüber verhalten würde. A priori waren folgende Möglichkeiten zu construiren. 1. Die Anwesenheit der fremden Vibrionen konnte auf die Reaction des Organismus hemmend wirken, so dass baktericide Effecte überhaupt ausblieben, oder 2. Es entwickelten sich trotzdem die baktericiden Functionen. Dann mussten diese Versuche mir über die Natur der bakterientödtenden Processe Auskunft geben. Handelte es sich z. B. um physikalische Wirkungen, dann war anzunehmen, dass beide Vibrionenspecies, da sie unter völlig gleichen Bedingungen standen, auch in gleicher Weise beeinflusst werden würden. Dasselbe Resultat war zu erwarten, wenn allgemein baktericide Substanzen, von der Art der Kossel'schen Kernderivate dabei eine Rolle spielten. Aber keine dieser Möglichkeiten entsprach der Wirklichkeit. Dagegen fand ich in meinen Experimenten eine Vermuthung realisirt, die ich selbst nur ganz verstohlen zu hegen gewagt hatte. Die Cholerabakterien wurden nämlich aufgelöst und die Nordhafenvibrionen anscheinend überhaupt nicht beeinflusst.[1]

Tabelle I. Wirkung immunisirenden Serums auf Gemische der Cholerabakterien und der Nordhafenvibrionen.

A. Serum choleraimmuner Meerschweinchen.

Nr.	Gewicht d. Meerschw. grm	Dosis des Serums	Virusdosis	Bemerkungen
I	270	0·75 ccm Cholera-serum intra-peritoneal.	24 Stunden später $1^1/_2$ Oese Cholera + $^1/_2$ Oese Nordhafen in 1 ccm Bouillon intraperitoneal.	Im Bauchhöhlenexsudat nach 40′ sehr zahlr. Granula, daneben zieml. zahlr. lebhaft bewegl. Vibrionen. Nach 60′ werden mit Exsudatproben Platten gegossen. Auf denselben finden sich fast ausschliesslich Nordhafenvibrionen, nur vereinzelt Choleracolon. Nach 140′ werden von Neuem Platten aus Peritonealinhalt gegossen. In diesen wachsen ganz ausserordentl. zahlr. Nordhafencolon., daneben i. d. Originalplatte ganz vereinz. Choleracolon. Das Thier stirbt nach 5 Std. Das Peritoneum enthält nur noch Nordhafenvibrion.

[1] Die Colonieenform der Nordhafenvibrionen und der zu diesen Versuchen benutzten Cholerabakterien ist so verschieden, dass es sicher gelingt, auch ganz vereinzelte Colonieen der einen Vibrionenart unter massenhaften Colonieen der anderen Kommabacillenspecies zu unterscheiden. Sehr erleichtert wird die Differenzirung durch Verwendung einer besonders zubereiteten Nährgelatine, über deren Zusammensetzung später ausführlich berichtet werden wird.

(Fortsetzung.)

Nr.	Gewicht d. Meerschw. grm	Dosis des Serums	Virusdosis	Bemerkungen
II	225	0·05 ccm Cholera-serum intraperit. gemischt	mit 1 ccm Bouill. + 1 Oese Chol. + 1/5 Oese Nordhafen intraperiton.	Nach 25′ sehr zahlreiche Granula, daneben ausserordentlich lebhaft bewegl. Vibrionen. In Platten aus diesem Exsudat Reincultur v. Nordhafen, Cholera verschwunden. Stirbt während der Nacht an Vibrionensepticämie.
III	210	0·02 ccm Cholera-serum gemischt	mit 1 ccm Bouillon + 1 Oese Chol. + 1/5 Oese Nordhafen.	Platten, welche aus dem Peritonealexsudat 25′ nach der Infection gegossen werden, enthalten ausserordentlich zahlreiche Nordhafencolonieen in Reincultur. Cholera verschwunden. Thier stirbt an Allgemeininfection mit Nordhafen.

Nun musste ich mir sofort selbst den Einwurf machen, vielleicht ist dieses unerwartete Versuchsergebniss durch die geringere Resistenz der Cholerabakterien zu erklären, die im Thierkörper schon durch Einflüsse zerstört werden, welche den robusteren und virulenteren Metschnikoff-vibrionen noch nichts anhaben können. Dieser Einwurf veranlasste mich, die Versuche in umgekehrter Anordnung zu wiederholen. Ich immunisirte Meerschweinchen mit dem Serum von Thieren, welche einen hohen Grad activer Immunität gegen den Nordhafen-Vibrio besassen, und injicirte dann wiederum ein Gemisch beider Vibrionenarten. Jetzt gingen die Nordhafenvibrionen zu Grunde und die Cholerabakterien blieben zurück.

B. Serum Nordhafenimmuner Meerschweinchen.

Nr.	Gewicht d. Meerschw. grm	Dosis des Serums	Virusdosis	Bemerkungen
I	240	1·0 ccm Nordhafen-serum intraperit.	24 Stunden später 1 Oese Nordhafen + 1/2 Oese Cholera + 1 ccm Bouillon intraperiton.	Sofort nach der Injection Entnahme von Exsudat. In Platten daraus ausserordentlich zahlreiche Nordhafen-, nicht ganz so zahlr. Choleracolonieen. Nach 50′ von Neuem Entnahme von Exsudat. Cholera- u. Nordhafencolonieen in etwa gleicher Zahl. Nach 150′ fast nur noch Choleracolon. in sehr grosser Zahl, darunter spärliche Nordhafencolonieen. Nach 270′ sehr reichlich Choleracolonieen, vereinzelte Nordhafencolonieen. Das Thier stirbt nach 8 Std. Aus dem bei der Section entnommenen Bauchhöhleninhalt wächst fast eine Reincultur von Cholera mit ganz vereinzelten Nordhafenvibrionencolonieen.

(Fortsetzung.)

Nr.	Gewicht d. Meerschw. grm	Dosis des Serums	Virusdosis	Bemerkungen
II	250	0·3 ccm Nordhafenserum + 0·6 ccm Bouillon subcutan	24 Stunden später $^1/_3$ Oese Nordhafen + $^1/_3$ Oese Chol. in 1 ccm Bouillon.	Nach 100′ wird Peritonealexsudat entzogen u. mit Platten untersucht. Fast Reincultur von Choleravibrionen. Nach 150′ derselbe Befund. Nach 8 Stunden im Peritonealexsudat sehr zahlreiche Choleravibrionen, vereinzelte Nordhafenvibrionen. Todt in der Nacht. Section: In der Bauchhöhle mässig zahlr. Vibrionen, darunter mindestens 90 Proc. Cholera-, der Rest Nordhafenvibrionen. An der Injectionsstelle befindet sich etwas sanguinolentes Exsudat im Subcutangewebe. Darin lassen sich durch das Plattenverfahren gleichviel Cholera- und Nordhafenvibrionen nachweisen.
			Controlversuch.	
III	240	—	$^1/_2$ Oese Chol. + $^1/_2$ Oese Nordhafen in 1 ccm Bouill. intraperiton.	Thier stirbt nach 8 Stunden. Im Bauchhöhlenexsudat post mortem enorme Vibrionenmengen, die auf Platten ausgesät zu gleichen Theilen als Cholera- und Nordhafenvibrionen sich zu erkennen geben.

Der Ausfall dieser Versuche lässt nur eine Deutung zu. Der immunisirte Thierkörper hat die Fähigkeit, im Bedarfsfalle specifisch baktericide Substanzen zu bilden, welche sich nur gegen diejenige Bakterienart wirksam erweisen, die zur Immunisirung gedient hat.

Die eben berichteten Thatsachen sind völlig sicher gestellt und scheinen mir eine sehr weitgehende Bedeutung für die Theorie der Immunität zu besitzen. Es verlohnt sich auch bei anderen Krankheiten ihnen nach allen Richtungen hin nachzuspüren.

Ich konnte nun noch einen Schritt weiter gehen und die Frage zu entscheiden suchen, wo diese specifisch baktericiden Substanzen entstehen, ob die Bauchhöhle, der Ort ihrer Wirksamkeit, auch ihre Bildungsstätte ist, oder ob sie durch Vermittelung des Blutstromes aus irgend einem Organ dorthin transportirt werden. Ich schaltete den Blutstrom dadurch aus, dass ich die Meerschweinchen durch Nackenschlag tödtete und dann sofort post mortem ihnen die Cholerabakterien in Bouillonaufschwemmung gemischt mit der Dosis des wirksamen Serums injicirte. Es ergab sich, dass, wenn die Cadaver im Brütschrank gehalten wurden, in den ersten 20 Minuten ganz ausgesprochene baktericide Effecte auftraten von fast derselben Intensität wie bei den lebenden Meerschweinchen, dass dann aber die baktericiden Wirkungen keine weiteren Fortschritte machten. Ich deute mir das so, dass die überlebenden zelligen Elemente der Bauchhöhle (Endothelien?) zunächst noch eine Zeit lang diese specifischen Substanzen zu bilden vermögen, bis der Mangel an Sauerstoff oder das er-

löschende Leben ihrer Thätigkeit ein Ziel setzt. Zur Controle injicirte ich einem eben getödteten normalen Meerschweinchen eine Aufschwemmung der Cholerabakterien in Bouillon ohne Zusatz von wirksamem Serum. Keinerlei baktericide Wirkungen waren zu spüren, vielmehr wimmelte nach 20 Minuten die Bauchhöhlenflüssigkeit von intensiv schwärmenden Vibrionen.

Tabelle II.

Meerschweinchen, 250 grm Gewicht. Durch Nackenschlag getödtet. Sofort post mortem wird in die Bauchhöhle des Thieres 1 Oese Cholera in 1 ccm Bouillon + 0·01 ccm Choleraserum injicirt.

Nach 25 Min. wird Bauchhöhlenexsudat mit Glascapillaren entnommen. Fast nur noch Granula, ganz vereinzelte, gut erhaltene Vibrionen.

Nach 40 Min. derselbe Befund.

Meerschweinchen, 230 grm Gewicht. Durch Nackenschlag getödtet. Sofort 1 Oese Cholera in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt intraperitoneal. Das Thier wird im Brütschrank gehalten.

Nach 25 Min. im Exsudat der Bauchhöhle massenhaft lebhaft bewegliche Vibrionen. Nach 50 Min. derselbe Befund.

Von Metschnikoff ist als Haupteinwand gegen alle humoralen baktericiden Vorstellungen der Umstand hervorgehoben worden, dass die Körpersäfte ausserhalb des Körpers nur schwache abtödtende Eigenschaften erkennen lassen, dass diese sogar anscheinend unter solchen Umständen völlig fehlen können. Nach den von mir gefundenen Thatsachen wird das alles begreiflich. Die von mir entdeckten specifisch baktericiden Substanzen sind eben nicht präformirt, sondern werden erst im Bedarfsfalle gebildet und wahrscheinlich auch sofort bei der Auflösung der Vibrionen verbraucht. Es ist daher nicht wunderbar, dass sie sich im Bauchhöhlenexsudat nicht ansammeln. Trotzdem kann man unter bestimmten Verhältnissen Andeutungen dieser specifisch baktericiden Wirkungen auch ausserhalb des Thierkörpers sichtbar machen. Wenn man beispielsweise einem gegen Cholera activ immunisirten Meerschweinchen eine starke Dosis der Cholerabakterien intraperitoneal injicirt und sofort nach dem Ablauf des rapide innerhalb 20 Minuten sich abspielenden Auflösungsprocesses grössere Tropfen des eben steril gewordenen Bauchhöhleninhaltes entnimmt, so vermag man sich, bei Neubesäung dieses Exsudates mit Cholera- bezw. Nordhafenvibrionen im hängenden Tropfen bei Brüttemperatur innerhalb der ersten halben Stunde von dem Vorhandensein specifisch baktericider Effecte zu überzeugen. Die Cholerabakterien werden sofort unbeweglich und wandeln sich vielfach in Kügelchen um, während die Nordhafenvibrionen ihre Mobilität zum grössten Theil bewahren. Diese anfängliche Wirksamkeit der Exsudatflüssigkeit ist nicht von langer Dauer, die Abtödtung der Cholerabakterien wird selten vollständig, es bleiben Keime zurück, die schliesslich nach dem Ver-

brauch der specifischen Körper von neuem zum Auswachsen gelangen und den ganzen Tropfen dicht erfüllen.

Es ist jetzt leicht verständlich, weshalb die früheren Experimenta crucis, bei welchen Bakterien in Umhüllungen der verschiedensten Art in das Subcutangewebe oder auch in die Bauchhöhle gebracht wurden, nichts zur Klärung der hier berührten Fragen beigetragen haben, da die Umhüllung zwar einerseits die Leukocyten fernhält, andererseits aber auch dem Säftestrom und den darin enthaltenen baktericiden chemischen Substanzen ein sehr wirksames Hinderniss in den Weg legt.

Sehr interessante Resultate erhielt ich, als ich mein hochwirksames Serum zur Heilung schon bestehender Cholerainfectionen beim Meerschweinchen in Anwendung zog.

Tabelle III. Heilung der intraperitonealen Cholerainfection der Meerschweinchen durch Choleraserum.

Nr.	Gew. grm	Virusdosis	Nach Std.	Cholera-serumdosis	Erfolg	Bemerkungen
I	230	1 Oese Cholera in 1 ccm Bouillon	$^1/_2$	0·02 ccm Cholera-serum intra-peritoneal	Thier lebt	30′ nach der Infection sehr zahlreiche Vibrionen in dem Bauchhöhlenexsudat. Nun wird das Heilserum injicirt, 20 Min. später sehr zahlreiche Granula, ganz vereinzelte unbewegliche Vibrionen. 50′ nach der Seruminjection sind sämmtliche Vibrionen vernichtet. Thier bleibt am Leben.
II	300	$^1/_4$ Oese Cholera	$1^1/_2$	0·02 ccm Cholera-serum intra-peritoneal	†	$1^1/_2$ Stunden nach der Infection im Peritoneum massenhaft lebhaft bewegliche Vibrionen. Jetzt erfolgt die intraperiton. Injection des Heilserums. Schon 20 Min. später enorme Mengen von Granula, vereinzelte unbewegl. Vibrionen. Nach 40′ ist der Vernichtungsprocess vollendet, Exsudat der Bauchhöhle steril. Am Tage darauf exitus, die Folge einer Intoxication. Peritoneum vollständig steril.
III	220	1 Oese Cholera	$2^1/_2$	0·05 ccm Cholera-serum, 30′ später nochmals 0·2 ccm Cholera-serum intra-peritoneal	†	$2^1/_2$ Stunden nach der Infection im Peritoneum massenhaft sich lebhaft bewegende Vibrionen. Jetzt wird 0·05 ccm Serum injicirt. Körpertemperatur 37·2. Nach 30′ sehr zahlreiche Granula, die in grosser Menge vorhandenen Vibrionen unbewegl. Temperatur ist in Folge des plötzlichen Zugrundegehens grosser Vibrionenmengen innerhalb dieser 30′ auf 33° gesunken. Nun zweite Injection von 0·2 ccm Serum. 30′ später Peritonealbefund unverändert. Zahlreiche Granula, aber noch wohlerhaltene, jedoch unbewegliche Vibrionen in Haufen. — Vibrionenvernichtungsprocess macht keine Fortschritte. † in der Nacht. Sections-Resultat: Massenhaft Vibrionen im Bauchhöhlenexsudat.

Aus obenstehender Tab. III geht Folgendes hervor: Noch $^1/_2$ Stunde nach der Infection mit der hohen Dosis von 1 Oese Choleracultur ist es möglich, mit sehr geringen Mengen des Choleraserums eine vollständige und rasch eintretende Auflösung der im Peritoneum lebhaft schwärmenden Choleravibrionen, also eine wirkliche Heilung, zu erreichen. Wenn die Anfangsdosis niedriger gewählt wird, ist der Zeitraum, in welchem das Heilserum seine baktericiden Thätigkeiten auszuüben vermag, ein entsprechend längerer. Noch nach $1^1/_2$ Stunden genügten in Versuch II 0·02 ccm des hochwirksamen Serums, um in 50 Minuten den Bauchhöhleninhalt zu sterilisiren. Trotzdem ging das Meerschweinchen zu Grunde, weil durch die $1^1/_2$ Stunden lang ungestörte Vermehrung der Cholerabakterien schon soviel Giftstoffe entstanden waren, dass bei der Auflösung der Vibrionen der letale Ausgang durch die Intoxikation mit den Bakterienkörpergiften unvermeidlich war. Ganz anders verhielt sich Meerschweinchen Nr. III, bei welchem erst $2^1/_2$ Stunden nach der Infection mit 1 Oese Choleracultur Heilversuche angestellt wurden. Hier traten trotz der Anwendung zehnfach höherer Serumdosen nur Spuren der baktericiden Vorgänge ein, die sehr bald sistirten und einer progressiven bis zum Tode des Thieres fortschreitenden Vermehrung der pathogenen Mikroorganismen Platz machten. Auch dieses Versuchsresultat steht in vollem Einklange mit meinen früher entwickelten theoretischen Vorstellungen. Wenn das immunisirende Serum nicht direct zu wirken vermag, sondern erst auf einem Umwege durch Anregung einer specifischen Secretion gewisser Körperzellen die Cholerabakterien beeinflusst, so ist diese Reactionsfähigkeit des Organismus eine conditio sine qua non der Heilung. Ist diese Reactionsfähigkeit durch die schon zu weit vorgeschrittene Vergiftung geschwächt oder vollständig zerstört, dann müssen selbst die grössten Dosen des wirksamsten Serums vollständig ihren Effect verlieren.

Es ergeben sich aus diesen Darlegungen höchst bemerkenswerthe Analogieen mit gewissen bisher recht räthselhaften Beobachtungen über die Wirkung der von Behring entdeckten Antitoxine, Analogieen, die ich an dieser Stelle jedoch nicht weiter ausführen will.

Ich wende mich nun zur Bestimmung des Wirkungswerthes meines Choleraserums. Früher habe ich mit Issaeff abgestufte Mengen des Serums 24 Stunden vor der intraperitonealen Cholerainfection Meerschweinchen subcutan oder intraperitoneal injicirt und diejenige kleinste Serumquantität zu ermitteln gesucht, bei welcher das Leben der Versuchsthiere erhalten blieb. Man muss selbstverständlich, um vergleichbare Resultate zu erhalten, stets Meerschweinchen derselben Körpergrösse und ein und dieselbe Dosis einer gleich virulenten Choleracultur verwen-

den. Leichter und rascher erhält man jedoch eine genaue Vorstellung von dem Immunisirungsgrad des zu prüfenden Serums nach folgender Methode. Ich mische das Serum in abgestuften Verdünnungen mit Bouillon. In je 1 ccm dieser verschiedenen Verdünnungen wird 1 Oese = 2 mg der frischen, 20 stündigen Cholera-Agarcultur aufgeschwemmt und sofort einem Meerschweinchen von wenig über 200 grm Gewicht intraperitoneal einverleibt. Nach 30 Minuten etwa entnehme ich Proben des peritonealen Exsudates und untersuche das Verhalten der Kommabacillen im hängenden Tropfen und gefärbten Präparat. Ich nähere mich der unteren Wirkungsgrenze des Serums, wenn die Auflösung der injicirten Vibrionen langsamer und unvollständiger zu werden beginnt und habe schon an diesen leicht zu beurtheilenden Verhältnissen einen sehr zuverlässigen Indicator. Der weitere Verlauf der Experimente, das Ueberleben bezw. das Zugrundegehen der Versuchsthiere und der Sectionsbefund geben schliesslich die definitive Entscheidung über die Dosis minima effixa des Serums.

Tabelle IV führt ein concretes Beispiel in extenso an, die Prüfung des Serums, mit welchem die in dieser Arbeit beschriebenen Thierversuche zum überwiegenden Theil angestellt worden sind.

Tabelle IV.

Bestimmung des Wirkungswerthes des Serums choleraimmuner Meerschweinchen nach der Mischungsmethode.

Nr.	Gewicht grm	Virusdosis	Serumdosis ccm	Erfolg	Bemerkungen
I	320	1 Oese Chol. = 2 mg + 1 ccm Bouill.	0·05	Thier bleibt gesund	Schon nach 15 Minuten im Bauchhöhlenexsudat nur noch Granula.
II	240	desgl.	0·02	desgl.	Nach 20′ Vibrionen in Granula verwandelt.
III	200	desgl.	0·006	desgl.	Nach 35′ Peritonealexsudat steril.
IV	220	desgl.	0·003	desgl.	Nach 25′ sehr zahlreiche Granula, vereinzelte unbewegliche Vibrionen. Nach 1 Std. Vibrionen verschwunden.
V	220	desgl.	0·001	† im Laufe der Nacht	Nach 25′ zahlreiche Körnchen, aber noch viel wohlerhaltene und bewegliche Vibrionen. Nach 50′ derselbe Befund. Nach 100′ nur noch zahlreiche lebhaft bewegliche Vibrionen.
VI	230	desgl.	0·0005	† in der Nacht	Nach 25′ spärliche Granula, reichlich lebhaft bewegliche Vibrionen. Von da ab progressive Vermehrung der Kommabacillen.

(Fortsetzung.)

Controlversuch.

Nr.	Gewicht grm	Virusdosis	Serumdosis ccm	Erfolg	Bemerkungen
VII	200	desgl.	0·2 ccm normales Meerschw.-Serum	† in der Nacht	Nach 25′ im Bauchhöhlenexsudat viel wohlerhaltene und bewegliche Vibrionen, spärlich Granula. Sectionsresultat: Eiterflocken auf der Leber, sehr viel Vibrionen, meist frei im Exsudat, daneben Granula frei und in Zellen.

Aus den eben angeführten Versuchsprotokollen ist zu schliessen, dass das hier geprüfte immunisirende Serum einen recht hohen Wirkungswerth besitzt. 6 mg verursachen noch innerhalb 30 Minuten eine glatte Auflösung der Choleravirusdosis von 1 Oese. Bei 0·003 tritt die Wirkung schon unvollständiger und zögernder ein, trotzdem bleibt das Meerschweinchen am Leben. Bei 0·001 und 0·0005 ist die specifische Beeinflussung nur noch angedeutet, die Thiere erliegen der Cholerainfection, welche bei dem Controlmeerschweinchen 0·2 des normalen Serums auch nicht aufzuhalten vermochte.

Von anderer Seite ist behauptet worden, dass durch das Serum activ gegen Cholera immunisirter Thiere die Immunität sich von Meerschweinchen auf Meerschweinchen durch eine Reihe von Generationen übertragen lasse, und es war zur Erklärung dieser sonst schwer verständlichen Thatsache angenommen worden, „dass es sich hier um eine Entstehung, eine Erneuerung der wirksamen Schutzstoffe im Organismus, um eine reactive Thätigkeit des letzteren, seiner Gewebe und Zellen handelt".[1] Durch den Besitz meines hochwirksamen Choleraserums war ich in der Lage, diese theoretische Annahme einer experimentellen Untersuchung zu unterwerfen. Ich injicirte einem Meerschweinchen von 330 grm Gewicht 1 ccm des Choleraserums und entnahm 24 Stunden später Blut aus der Carotis des so vorbehandelten Thieres. Das sich abscheidende Serum prüfte ich nach der Mischungsmethode (siehe Tabelle V).

Es ergab sich, dass 0·2 ccm noch einen gewissen specifischen Einfluss erkennen liessen, während 0·05 ccm so gut wie wirkungslos blieben. Da von dem wirksamen Choleraserum die Dosis minima efficax zwischen 0·003

[1] C. Fränkel und Sobernheim, Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. *Hygienische Rundschau.* 1894. Nr. 3 u. 4. S. 14 des Separatabdruckes.

Tabelle V.

Versuch mit dem Serum eines Meerschweinchens von 330 grm Gewicht, welches 24 Stunden vorher 1 ccm Choleraserum subcutan bekommen hatte.

Nr.	Gewicht grm	Serumdosis	Virusdosis	Bemerkungen
I	200	0·2 ccm Serum gemischt mit	1 Oese Cholera in 1 ccm Bouill. intraperitoneal	Nach 25′ im Bauchhöhlenexsudat viel Trümmer, aber noch bewegliche Vibrionen. Nach 1 Stunde ist der Vibrionenvernichtungsprocess abgeschlossen. Thier bleibt am Leben.
II	210	0·05 ccm Ser. gemischt mit	1 Oese Cholera in 1 ccm Bouill. intraperitoneal	Sehr geringe Wirkung. Nach 25′ noch sehr zahlreiche bewegliche Vibrionen. Das Meerschweinchen stirbt während der Nacht. Im Bauchhöhlenexsudat zahlreiche freie Vibrionen.

und 0·001 gelegen war, so war bei dem mit 1 ccm dieses Serums vorbehandelten Meerschweinchen der immunisirende Effect auf etwa $^1/_{50}$ bis $^1/_{100}$ des ursprünglichen Werthes gesunken, was durchaus mit dem Grade von Verdünnung übereinstimmt, welchen die dem Thier einverleibten immunisirenden Substanzen durch die Masse der Körpersäfte erleiden mussten. Für eine Neubildung der wirksamen Schutzstoffe im Organismus dürfte dieser Versuch kaum beweisend sein.

Die Thatsache, dass Cholerabakterien, wenn sie mit einer Spur von hochwirksamem Serum gemischt in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingespritzt werden, dort innerhalb überraschend kurzer Zeit vollständig aufgelöst werden, wird sich, wie ich hoffe, zur Choleradiagnose in schwierigen Fällen, z. B. zur Identificirung von aus dem Wasser gezüchteten Vibrionenculturen mit Vortheil verwenden lassen. Meine Versuche nach dieser Richtung erstrecken sich schon über eine grosse Zahl von Culturen. Die typischen Choleraculturen, welche ich bisher geprüft habe, zeigten, gleichgültig, woher sie stammten, ein durchaus übereinstimmendes Verhalten, indem sie wie meine Testcholeracultur unter der Wirkung des Serums in ca. 30 Minuten dem Untergang und der Resorption verfielen. Zahlreiche andere Vibrionenarten, die ich der gleichen Probe unterwarf, liessen dagegen eine derartige Beeinflussung nicht erkennen. Ich behalte mir vor, diese neue Methode der Choleradiagnose noch weiter auszubauen und ihre Tragweite später genauer zu präcisiren. Immerhin möchte ich an dieser Stelle für diejenigen, welche sich an dieser wichtigen Arbeit betheiligen wollen, die Hauptpunkte kurz hervorheben.

Die wesentlichste Vorbedingung ist die Beschaffung hochwirksamen Serums. Der Immunitätswerth desselben sollte keinesfalls geringer sein,

als der des von mir benutzten und in Tabelle IV genau charakterisirten Serums. Da nämlich auch das normale Meerschweinchenblut nicht wirkungslos ist, so darf die Quantität des zu jedem Versuch verwendeten immunisirenden Serums unter keinen Umständen so beträchtlich sein, dass durch die entsprechende Dosis des normalen Serums irgendwie merkliche Effecte hervorgebracht werden könnten. Ich habe für diagnostische Zwecke deshalb nie mehr als höchstens 0·05 ccm meines Choleraserums eingespritzt. Mit dieser geringen Serumdosis müssen aber andererseits möglichst hohe Immunisirungswerthe übertragen werden, um wohl charakterisirte specifische Wirkungen von möglichster Intensität zu erzeugen.

Eine zweite Vorbedingung ist eine gewisse Virulenz der zu prüfenden Cultur. Es ist dabei gar nicht einmal nöthig, dass die Prüfungsdosis des Virus (1 Oese) ausreichend ist, ein Controlmeerschweinchen zu tödten, es genügt, wenn die intraperitoneal eingespritzten Vibrionen nur wenige Stunden ihre Lebenseigenschaften im Peritoneum normaler Meerschweinchen bewahren. Aber auch das ist nicht nimmer der Fall. So besitzt das Institut für Infectionskrankheiten eine ursprünglich aus Calcutta stammende Choleracultur, welche durch mindestens 7jährige Fortpflanzung auf Nähragar vollständig die Fähigkeit verloren hat, in der Bauchhöhle der Meerschweinchen sich zu erhalten.[1] Man kann bei dieser Cultur feststellen, dass die Vibrionen sofort nach der Einbringung in den Peritonealraum normaler Thiere einschmelzen und innerhalb 20—30 Minuten ohne erhebliche Mitwirkung von Phagocyten verschwinden, ein Verhalten, welches ein grelles Streiflicht auf den Mechanismus der natürlichen Immunität zu werfen geeignet ist. Doch davon anderen Orts. Es ist selbstverständlich, dass mit solchen Culturen Versuche, wie ich sie hier im Sinne habe, nicht angestellt werden können.

---

[1] Die Virulenz aller pathogenen Bakterienarten ist eine variable Grösse und erleidet besonders bei langer Fortzüchtung ausserhalb des Organismus sehr leicht beträchtliche Einbusse. Diese Thatsache ist allen Bakteriologen wohl bekannt. Wenn man daher von der Virulenz eines Krankheitserregers schlechthin spricht, so meint man damit selbstverständlich den Grad von Virulenz, welcher dieser Bakterienart unter natürlichen Verhältnissen, das heisst in dem Moment zukommt, wo wir ihr im kranken Thier- oder Menschenkörper begegnen. Soll die normale Virulenz des Diphtheriebacillus beispielsweise angegeben werden, so wird kein urtheilsfähiger Bakteriologe eine beliebige Cultur sich dazu aussuchen, die in irgend einem Laboratorium ihr kümmerliches Dasein fristet, sondern sich von einem typischen Diphtheriefall eine frische Cultur anlegen.

So war es zu verstehen, als R. Koch den von einer Choleracultur zu erwartenden Virulenzgrad präcisirte. Die Einwürfe Gruber's gegen die Koch'schen Angaben dürften auf ungenügender Berücksichtigung der hier in Frage kommenden Verhältnisse beruhen.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse habe ich folgende Versuchsanordnung als die relativ sicherste erprobt. Ich injicire von der in Frage stehenden Cultur zwei gleich grossen Meerschweinchen je eine Oese in 1 ccm Bouillon. Thier I erhält mit der Bouillon gemischt 0·02 bis 0·05 Choleraserum, Thier II eventuell die gleiche Dosis normalen Meerschweinchenserums.

Nach 20, 30, 40 und 60 Minuten entnehme ich beiden Thieren aus der Bauchhöhle Tröpfchen des Exsudates. Sind bei Thier I schon nach 20 bis 30 Minuten die Vibrionen total in Körnchen verwandelt, während bei Thier II noch nach 1 Stunde zahlreiche wohl erhaltene und zum Theil bewegliche Kommabacillen sich constatiren lassen, so spricht dies nach meinen bisherigen Erfahrungen durchaus für die Choleranatur der geprüften Cultur.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Experimentelle Untersuchungen mit Choleravibrionen an Kaninchen.[1]

Von

Dr. **Issaeff** und Dr. **W. Kolle.**

Nachdem durch den einen von uns[2] festgestellt war, dass in die Carotis von Meerschweinchen eingespritzte Choleravibrionen rasch aufgelöst werden und dadurch die Versuchsthiere acut tödtlich vergiften, in derselben Dosis, wie abgetödtete Bakterien, machten wir es uns zur gemeinsamen Aufgabe, festzustellen, inwieweit diese Erscheinungen für den Thierkörper überhaupt constant sind, und ob nicht etwa Unterschiede zu Tage treten, je nach der Stelle des Blutgefässsystemes, an welcher die Einführung des Giftes erfolgt. Wir wandten uns zunächst den Kaninchen zu. Ausser praktischen und technischen Gründen, die namentlich auf die leichte Zugänglichkeit der grösseren Arterien und Venen bei Kaninchen zum Zwecke der Einspritzung sich bezogen, hatten wir auf Anregung von Hrn. Prof. Pfeiffer, dem dafür sowie für seinen Rath bei den folgenden Untersuchungen unser aufrichtigster Dank gebührt, die weitere Untersuchung einer neuerdings von Dr. Thomas mitgetheilten Beobachtung im Auge. Thomas beschreibt in seiner Abhandlung: „Ueber die Erzeugung der Cholera von der Blutbahn“,[3] dass Kaninchen, denen lebende Choleravibrionen in die Ohrvene gespritzt wurden, innerhalb einiger Zeit starben mit Veränderungen am Darm, ähnlich wie bei der Cholera des Menschen,

[1] Eingegangen am 3. Juni 1894.

[2] Kolle, Beiträge zu den experimentellen Cholerastudien an Meerschweinchen. *Diese Zeitschrift.* Bd. XVI.

[3] *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 1893. Bd. XXXII.

und dass im Blute und im Darminhalte der gestorbenen Thiere Cholerabakterien in grosser Menge nachgewiesen werden konnten. Nach dem positiven Ausfall einiger orientirenden Versuche ungefähr im Sinne der Thomas'schen, wandten wir uns ganz, unter Aufgeben des ursprünglich verfolgten Zieles, dem weiteren Studium der so experimentell erzeugten Choleraerkrankung der Kaninchen zu. Ehe wir eine Beschreibung der Versuche geben, möge hier eine kurze Uebersicht derjenigen Arbeiten Platz finden, die Cholerainfectionsversuche bei Kaninchen betreffen.

R. Koch giebt bereits in einem Vortrage, gehalten auf der ersten Choleraconferenz (S. 8), an, dass „Kaninchen nach intravenöser Injection von lebenden Choleravibrionen sehr krank wurden" und spricht die Hoffnung aus, dass man hinsichtlich der Demonstration der pathogenen Wirkung der Cholerabakterien auf diese Weise zu einem Resultate kommen würde.

Van Ermengem,[1] Nicati und Rietsch,[2] welche die Frage der experimentell bei Thieren erzeugten Cholera so ausführlich bearbeitet haben, erwähnen nicht, dass es ihnen gelungen ist, bei Kaninchen eine choleraähnliche Erkrankung auf irgend eine Weise hervorzurufen. Wyssokowitsch[3] injicirte Kaninchen intravenös verschieden grosse Mengen von ein- oder mehrtägigen Cholerabouillonculturen, fand die Vibrionen aber nicht im Darm, weder dann, wenn die Thiere kurze Zeit nach der Einspritzung starben, noch in den Fällen, wo die Thiere in verschieden langen Zeiträumen nach der Impfung getödtet wurden. Er schliesst aus diesen Versuchen, mit Berücksichtigung gleichartiger Experimente mit anderen Bakterien, dass ein Uebertritt von Cholerabakterien und überhaupt von Bakterien aus dem Blute in den Darm nicht stattfinden kann. Gamaleia[4] prüfte das Verhalten verschiedener Thierspecies gegenüber dem Koch'schen Bacillus. Nach seinen Angaben, die Bouchard bestätigt, besitzen Kaninchen eine natürliche völlige Immunität gegen den Choleravibrio. Erst nach Einbringung von Substanzen, die das Thier schwer schädigen, in die Blutbahn, soll es nach Gamaleia gelingen, bei diesen Thieren durch intravenöse Impfung mit Choleravibrionen eine Enteritis mit Vermehrung dieser Bakterien im Darminhalte oder eine Vibrionensepticämie hervorzurufen. Solche Substanzen sind Papain, Pankreatin, Methämoglobin, Natriumnitrat, sterilisirte Cultur von B. pyocyaneus u. A. Ch. Sluyts[5] injicirte Kaninchen die Koch'schen Bacillen intrapleural. Die Thiere starben nach mehreren Stunden und hatten die Bakterien in

[1] *Recherches sur le microbe du cholera asiatique.* Bruxelles 1885.
[2] Recherches sur le cholera. *Arch. de phys.* 1885.
[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. I.
[4] *Verhandlungen des internationalen medicinischen Congresses.* 1890.
[5] *Étude sur les propriétés du poison du chol. as.* Louv. 1893.

grosser Menge in Blut und Pleura. G. Klemperer,[1] dem es nach seiner Angabe nie gelang, den Uebergang intravenös einverleibter Kommabacillen in den Darm der Kaninchen zu constatiren, sieht die Thomas'schen Versuche offenbar sehr skeptisch an, und benutzt nur seine Forschungsergebnisse und die negativen Resultate der schon genannten Forscher als Stütze für seine neueste Theorie,[2] welche die natürliche Immunität mancher Menschen gegen die asiatische Seuche auf die Anwesenheit von Nucleïn in den Darmepithelienkernen zurückführt. In dem Darmepithel der Kaninchen soll dieser Körper besonders reichlich vorhanden sein.

Unsere Versuche wurden angestellt mit einer Choleracultur, die unbedingt als typisch hingestellt werden kann. Es ist dieselbe Cultur, welche zu Versuchen von Prof. Pfeiffer, Dr. Issaeff und Dr. Kolle verschiedentlich benutzt und von Prof. Pfeiffer[3] näher beschrieben ist. (Cholera Pfeiffer.) Auch durch eine, von Prof. Pfeiffer gefundene neue Methode hat sich diese Cultur biologisch als mit der echten indischen Choleracultur identisch erwiesen. Sie besass zur Zeit der Anstellung dieser Versuche eine hohe Virulenz, die durch häufige Meerschweinchenpassagen erreicht war. $^1/_{20}$ Normalöse einer 18stündigen Agarcultur tödtete bei intraperitonealer Application in 1 ccm steriler Bouillon ein Meerschweinchen von ca. 300 grm Körpergewicht innerhalb einiger Stunden.

Die Versuche mit Einspritzung lebender Choleravibrionen in die Ohrvene umfassen 35 Kaninchen (Tab. I), deren Körpergewicht zwischen 330 und 2700 grm schwankte.

In dem Verhalten der Thiere nach der Injection tritt augenfällig ein Unterschied zu Tage, der wesentlich von der Höhe der Dosis abhängt und es verlangt, die Kaninchen in zwei Gruppen zu theilen. Während nämlich ein Theil der Versuchsthiere, die mit relativ grossen Dosen inficirten Kaninchen, schon kurze Zeit nach der Injection unter bestimmten Krankheitssymptomen stirbt, sind bei den Thieren der zweiten Gruppe, den mit relativ kleinen Dosen inficirten, innerhalb der nächsten Tage scheinbar keine Krankheitserscheinungen zu erkennen bis zum Tode, der erst nach längerer Zeit erfolgen kann.

---

[1] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1894. Nr. 20.

[2] Dass diese Theorie nichts weiter darstellt als eine Specialisirung der von A. und H. Kossel erforschten und beschriebenen Eigenschaften der Nucleïnsäure und ihrer Verbindungen für die Nucleïne des Darmepithels, ist Allen, welche die einschlägige Litteratur verfolgt haben, bekannt. Weshalb das in jedem Darmepithel vorhandene Nucleïn das eine Mal eine Immunität gegen Cholera verleiht, das andere Mal nicht, darüber giebt Hrn. Klemperer's Untersuchung keine Auskunft.

[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. XVII.

Tabelle I.

Kaninchen, denen lebende Choleravibrionen in die Ohrvene gespritzt wurden.

Nr.	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen.
1	850	2 Oesen lebender Cholerabakterien[1] in Ohrvene.	† nach 5 Tagen.	Darm stark geröthet, mit dünnflüssigem Inhalt gefüllt. Mikroskopisch: Reincultur von Kommabacillen. Coccidien. Culturell: Darm: Reincultur. Organe u. Blut: 5 Choleracolonieen in 1 Oese.
2	1120	1 Oese lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	Thier in den folgenden Tagen krank. Durchfälle.	Getödtet durch Nackenschlag nach 7 Tagen. Thier abgemagert. Culturverfahren auf Agar: Darm: Eine Anzahl Choleracolonieen. Organe: steril.
3	1800	5 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	Bleibt leben und gesund.	—
4	1500	4 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	† nach 10 Tagen.	Organe makroskopisch normal, bis auf Leber, die leicht verfettet erscheint. Culturverfahren auf Agar: Darm: keine Choleracolonieen. Organe: steril.
5	550	3 Oes. lebend. Cholerabakt. in Ohrvene.	† in der folgenden Nacht.	Mikroskopisch und culturell zahlreiche Kommata in Blut, Organen und Darminhalt. Coccidien im Darminhalt, aber keine Sicheln.
6	530	2 Oes. lebend. Cholerabakt. in Ohrvene.	desgl.	Befund wie bei Nr. 5.
7	500	desgl.	desgl.	Befund wie bei Nr. 5.
8	450	desgl.	† nach 3 Tagen.	Im Darm sehr viel Cholerabakterien. In den Organen keine Bakterien.
9	640	desgl.	desgl.	Cholerabefund. Mikroskopisch u. culturell: Darm: Reincultur von Choleravibrionen. Blut und Organe: steril.
10	880	$1^2/_3$ Oe. lebend. Cholerabakt. in Ohrvene.	† nach 18 Tagen.	Leber etwas verfettet. Weder im Darm noch in den Organen Cholerabakterien nachweisbar. Keine Todesursache festzustellen.
11	350	$^2/_3$ Oese Cholera lebend in Ohrvene.	† in der Nacht.	Mikroskopisch und culturell: Darm / Blut } keine Cholerabakterien. Coccidien.

[1] Die Cholerabakterien wurden stets Agar-Agarculturen entnommen, die sich nach 18stündigem Verweilen im Brütschranke bei 37° C. entwickelt hatten.

(Fortsetzung.)

Nr.	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen.
12	360	$^2/_3$ Oese lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	† am Abend.	Culturell: im Blut: viel, im Darm: wenig } Choleracolonieen. Darm stark geröthet und mit dünflüssigem Inhalt gefüllt.
13	360	$^1/_{20}$ Oese lebender Cholerabakt. in Ohrvene.	† nach 2 Tagen.	Culturell: Darm: Reincultur von Choleravibrionen. Blut: ganz wenig Choleracolon. Mikroskopisch: Darm: Reincultur, typisch.
14	360	$^2/_3$ Oese lebender Cholerabakt. in Ohrvene.	† am folgenden Tage.	Mikroskopisch u. culturell: Blut u. Darm: Choleracolonieen, doch mehr im Darm. Darm wenig verändert, wenig Coccidien im Darm.
15	450	$^1/_{10}$ Oese lebender Cholerabakt. in Ohrvene.	† nach 7 Tagen.	Leber ziemlich verfettet mit nekrotischen Partieen. Darm stark injicirt u. mit dünnflüssigem Inhalt gefüllt. Mikroskopisch: Darm: typische Reincultur. Culturell: Darm: Reincultur. Blut und Organe: steril.
16	330	$^1/_{20}$ Oese lebender Cholerabakt. in Ohrvene.	† nach 4 Tagen.	Befund wie bei Nr. 15. Im Darm ziemlich viel Coccidien, auch endogene Sicheln.
17	1500	6 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	† nach 3 Tagen.	Mikroskopisch und culturell: Darm: Reincultur. Blut: steril. Leber: einige Colonieen.
18	1170	$3^1/_2$ Oesen lebender Cholerabakt. in Ohrvene.	† am Abend.	Culturell: In Darm, Blut, Lunge und Leber vereinzelte Choleracolonieen. Leber fettig degenerirt. Darm geröthet.
19	1700	6 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	† in der Nacht.	Leber etwas gelblich verfärbt. Culturell: Darm und Organe: Choleracolonieen, jedoch nicht viel.
20	1960	9 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	desgl.	Befund wie bei Nr. 19.
21	1880	5 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	† nach 3 Tagen.	Leber etwas gelblich verfärbt. Mikroskopisch und culturell: Darm: eine Anzahl Choleracolonieen. Blut und Organe steril.
22	1770	desgl.	† nach 2 Tagen.	† an Pneumonie, bei der Kaninchenseuche- und Kommabacillen zu finden sind.

(Fortsetzung.)

Nr.	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen.
23	1330	4 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	desgl.	Cholerabefund.
24	1320	1 Oese lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	† nach 3 Tagen.	Typischer Cholerabefund. Im Darm Reincultur von Choleravibrionen. Organe steril. Leber vereinz. Coccidienknoten.
25	2400	7 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	Bleibt gesund.	—
26	2300	6 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	† nach 35 Tagen an Kaninchenseuche.	—
27	1900	desgl.	Bleibt gesund.	—
28	1870	desgl.	† in der folgenden Nacht.	Darm stark geröthet. Im Blut viel Cholerabakterien. Im Darm vereinzelte.
29	450	$^1/_5$ Oese lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	† nach 4 Tagen.	Typischer Cholerabefund. Im Darm Reincultur. Organe steril. Leber etwas verfettet.
30	2600	9 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	Bleibt gesund.	—
31	2700	10 Oesen lebender Cholerabakt. in Ohrvene.	desgl.	—
32	360	$^1/_2$ Oese lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	† in der Nacht.	Blut und Organe steril. Im Darm ganz vereinzelte Vibrionen.
33	340	desgl.	† am Abend.	Befund wie bei Nr. 32.
34	2400	9 Oesen lebender Cholerabakterien in Ohrvene.	Bleibt gesund.	—
35	2300	desgl.	desgl.	—

Die Kaninchen der ersten Gruppe (Nr. 5, 6, 7, 11, 12, 14, 18, 19, 20, 28, 32, 33), die sämmtlich innerhalb 18 Stunden nach der Injection starben, sind zum Theil junge Thiere mit einem Körpergewicht von 400 bis 600^{grm}, zum Theil ältere Thiere mit einem Körpergewicht von mehr als 1100^{grm}. Die jungen Kaninchen erlagen der Injection relativ kleiner Dosen, während die älteren Thiere nach Einverleibung relativ grosser Mengen von Choleracultur starben. Die bis zum Tode zu beobachtenden Erscheinungen weichen wesentlich von den bei Meerschweinchen beobachteten ab.

Die Temperatur ist Anfangs etwas erhöht, zuweilen bis zu 40° C., um nach einigen Stunden zur Norm oder etwas darunter zu sinken. Erst kurz vor dem Tode sinkt die Körperwärme zuweilen um einige Grade, bei den kleinen Thieren sogar bis 33° C. Das Allgemeinbefinden ist nicht so merklich wie bei Meerschweinchen verändert. Prostration, Krämpfe, Muskelzuckungen fehlen. Noch kurz vor dem Tode sitzen die Thiere wie normale da und bieten ausser etwas Mattigkeit und Dyspnoë keine augenfälligen Anzeichen für den oft ganz nahe bevorstehenden Exitus letalis dar. Ganz unvermuthet legen sich die Thiere auf die Seite und verenden unter einigen agonalen Zuckungen aller Extremitäten. Ein sehr bemerkenswerthes Zeichen von Seiten des Digestionstractus pflegt dagegen selten zu fehlen, Durchfall. Der diarrhöische Stuhl stellt sich bei grossen Dosen oft so rasch nach erfolgter Injection ein, dass man ihn dann nur als eine Folge der Giftwirkung auf den Darm beziehungsweise seine nervösen Apparate ansehen kann, eine Auffassung, die durch spätere Experimente ihre Stütze erfahren wird. Bei der Section findet man die dünnen Därme prall mit dünnflüssigem Inhalte erfüllt, rosafarbig, und ihre Gefässe injicirt. Auch der Dickdarm ist mit dünnflüssigem Inhalte erfüllt. Die Leber ist dunkelroth und von leicht gelblichem Farbenton. Die Nieren sind hyperämisch und zugleich etwas parenchymatös getrübt. Im Peritoneum und der Pleura ist reichlicher Exsudat als bei normalen Thieren. Die übrigen Organe sind makroskopisch normal. Bei mikroskopischer Untersuchung finden sich die eingespritzten Bakterien mehr oder weniger reichlich im Blute und in den Organen, je nach der Höhe der Dosis, zuweilen gar nicht. Wenn nämlich die untere Grenze der Dosis getroffen wird, nach deren Einverleibung die Versuchsthiere in kurzer Zeit sterben, so ist das Blut fast oder ganz steril (Nr. 11, 18, 19, 32, 33). Es wird also auch bei den Kaninchen der Tod nicht durch eine eigentliche Vibrionensepticämie hervorgerufen, sondern durch das Gift der fortwährend vom Körper aufgelösten Vibrionenleiber. Erst bei Einverleibung sehr grosser Mengen von Vibrionen tritt eine gewisse Vermehrung derjenigen Bakterien ein, die

nach Erschöpfung der bakterienfeindlichen Agentien des Kaninchenkörpers noch lebend im Blute kreisten. Im Darminhalte, dem viel Schleim und abgelöstes Epithel beigemischt ist, sind die Vibrionen nur vereinzelt vorhanden, um so reichlicher jedoch, je längere Zeit nach der Impfung die Thiere starben. Sie fehlen dort nur dann, wenn die Thiere schon vor Ablauf der vierten Stunde nach der Infection starben.

Die Kaninchen der zweiten Gruppe dagegen (Nr. 1, 8, 9, 10, 13, 15, 16, 21, 22, 23, 24, 29), welche die ersten 24 Stunden nach der Impfung überstanden haben, verhalten sich in den nächsten Tagen scheinbar wie gesunde Thiere. Nur zuweilen kann man bei genauer Beobachtung an den Thieren Durchfälle wahrnehmen. In wechselnden Zeiträumen nach Ausführung der Injection sterben fast sämmtliche Thiere der Versuchsreihe ab. Das Körpergewicht war stets bedeutend herabgesetzt. Makroskopisch findet man bei der Section der gestorbenen Thiere dieselben typischen Veränderungen am Dünndarm, wie sie oben für die kurze Zeit nach der Injection gestorbenen Kaninchen beschrieben sind. Bei mikroskopischem Suchen gelingt der Nachweis von Kommabacillen im Blute und in den Organen nicht, sondern nur im Darminhalt. Das Culturverfahren bestätigt diese mikroskopischen Befunde. Selbst mit der so leistungsfähigen Koch'schen Peptonmethode lassen sich im Blute und in den Organen Cholerabakterien meistens nicht nachweisen, im Darminhalte dagegen stets. Wenn das Culturverfahren die Vibrionen im Darminhalte in Reincultur nachweist, so ist das mikroskopische Bild eines Flöckchens vom Darminhalte sehr charakteristisch. Zwischen zahllosen in Schleim gebetteten Epithelzellen und Zellkernen finden sich die Koch'schen Vibrionen in grosser Menge als die einzigen Bakterien. Es finden sich hier also die genau gleichen Verhältnisse wie bei der Cholera des Menschen in typischen Fällen. Zur mikroskopischen Untersuchung des Darmes in Schnitten wurden nur solche Thiere ausgewählt, die gleich nach dem Tode obducirt werden konnten und dabei einen ausgeprägten Cholerabefund boten. Die Schnitte der in Sublimat und Alkohol gehärteten und in Celloidin eingebetteten Darmstücke geschah nach der von R. Pfeiffer[1] angegebenen Methode (Färbung 30 Minuten in verdünnter Ziehl'scher Lösung, Differenzirung in schwach angesäuertem Alkohol, Aufhellung in Xylol). Die auf diese Weise erhaltenen, zum Theil sehr klaren Bilder erinnern bis in die Détails an die, welche R. Koch von dem mikroskopischen Aussehen des Darmes bei Choleraleichen entworfen und in Zeichnungen wiedergegeben hat. Das Epithel ist zum grössten Theil von der

[1] Aetiologie der Influenza. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIII.

Unterlage abgelöst, so dass die Basalmembran das Lumen des Darmes begrenzt. Die vereinzelten Inseln scheinbar unversehrten Epithels sind durchsetzt von den Vibrionen, die durch ihre Gestalt leicht und sicher kenntlich sind. An einzelnen Stellen findet man die Vibrionen zwischen Epithel und Basalmembran liegend. Den Einsenkungen des Epithels in die Lieberkühn'schen Drüsen folgen die Vibrionen in langen Zügen. In den vom Epithel aus weiter nach aussen liegenden Darmschichten, in den Zotten und den Blutgefässen waren die Vibrionen nicht nachweisbar.

Dies Verhalten des Darmes bietet eine weitere Stütze für die von R. Pfeiffer[1] vertretene und mitgetheilte Auffassung des Choleraprocesses beim Menschen als eines localen Infectionsprocesses des Darmepithels.

Es ist bei der beschriebenen Versuchsreihe noch die auffallende Thatsache zu erwähnen, dass die Thiere, welche ein gewisses Körpergewicht überschritten, nicht regelmässig starben. Je jünger die Versuchsthiere waren, desto ausgeprägter waren im Allgemeinen auch die Veränderungen am Darm. Kaninchen von einem Körpergewicht bis zu 500 grm gelang es sicher, durch Einführung selbst kleinster Mengen von Choleracultur in die Blutbahn, in der die Vibrionen dann selbst nach wenigen Stunden mit der Peptonmethode nicht mehr nachweisbar sind, unter den beschriebenen Symptomen der Darmcholera zu tödten. Thiere mit einem Gewicht von mehr als 2000 grm scheinen selbst nach Einverleibung grosser Dosen nicht an Darmcholera zu erkranken. Da bei mehreren der Versuchsthiere neben den typischen Cholerabefunden Coccidien im Darm nachgewiesen werden konnten, zweimal wie bei dem durch Sichelbildung kenntlichen floriden Stadium der Coccidenkrankheit,[2] so lag es nahe, an ein Abhängigkeitsverhältniss zwischen Cholera und Coccidienkrankheit zu denken. Diese Annahme erscheint um so gerechtfertigter, wenn man bedenkt, dass die Coccidienkrankheit in Berlin fast kein junges Kaninchen verschont,[3] und dass gerade die jungen Thiere so leicht an der experimentellen Darmcholera erkranken. Durch die Untersuchungen R. Pfeiffer's wissen wir, dass durch die Coccidien häufig ausgedehnte Epithelregionen verwüstet werden können. An solchen durch die pathogenen Protozoën vorbereiteten Stellen kann die Epithelinvasion der Koch'schen Vibrionen leichter als in normalen Epithelien beginnen. Man braucht aber nicht einmal stets den Nachweis solcher direct durch Coccidien zerstörten Zellterritorien zu verlangen, die übrigens dem suchenden Auge wegen zu geringer Grösse

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XVI.

[2] Vgl. R. Pfeiffer, *Beiträge zur Protozoënforschung; die Coccidienkrankheit der Kaninchen.* S. 6.

[3] R. Pfeiffer, *ebenda.* A. a. O.

entgehen könnten, sondern es genügt zur Erklärung der grossen Empfänglichkeit der jungen Kaninchen für die Epithelinfection die nicht von der Hand zu weisende Annahme, dass die Widerstandsfähigkeit des Epithels auch nach Ablauf der Krankheit im Bereich der erkrankt gewesenen Partieen eine geringe gegen die andringenden Vibrionen ist. In den Schnitten der Darmwandung waren verschiedentlich Coccidien nachweisbar.

Es war nun des Weiteren für uns von Interesse festzustellen, ob die Ansiedelung der Choleravibrionen und die Entfaltung ihrer pathogenen Wirkung im Kaninchendarm, analog ihren krankmachenden Eigenschaften im Menschendarm, nur nach intravenöser Einverleibung vorkommt. Zu dem Zwecke haben wir

II. die subcutane Impfung der Kaninchen mit Choleravibrionen

vorgenommen.

Tabelle II.

Subcutan inficirte Kaninchen.

Nr.	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen
1	730	6 Oesen lebender Cholerabakterien subcutan	bleibt leben u. gesund	—
2	600	4 Oesen lebender Cholerabakterien subcutan	† nach 5 Wochen an Kaninchenseuche	—
3	620	2 Oesen lebender Cholerabakterien subcutan	† nach 12 Tagen an Kaninchenseuche	—
4	400	$^1/_4$ Oese lebender Cholerabakterien subcutan	bleibt leben u. gesund	—
5	450	$^1/_4$ Oese lebender Cholerabakterien subcutan	desgl.	—
6	800	5 Oesen lebender Cholerabakterien subcutan	† nach 13 Tagen an Kaninchenseuche	—
7	610	$^1/_4$ Oese lebender Cholerabakterien subcutan	bleibt leben u. gesund	—
8	560	8 Oesen lebender Cholerabakterien subcutan	† nach 11 Tagen	locale Eiterung
9	500	5 Oesen lebender Cholerabakterien subcutan	bleibt leben u. gesund	—

Die Versuchsthiere, 9 an der Zahl, die subcutan injicirt wurden, zeigten bei kleinen Dosen weder local noch allgemein noch von Seiten

des Darmes irgend welche Veränderungen. Nach relativ kurzer Zeit (24 Stunden) sind an der Injectionsstelle keine Bakterien mehr nachzuweisen. Nach Einführung grosser Dosen treten zwar keine Störungen von Seiten des Darmes, der Temperatur oder des Allgemeinbefindens auf, aber örtlich erfolgt eine Reaction. An der Injectionsstelle findet sich nach einigen Tagen ein Abscess, in dem lebende Vibrionen nachweisbar sind. Hieran können die Thiere zu Grunde gehen. Im Blute und in den Organen sind dieselben nicht nachweisbar.

III. Die intraperitoneale Impfung.

Bei der Injection von Flüssigkeiten in die Bauchhöhle von Kaninchen mit einer Spritze ist eine Verletzung des Dickdarmes, da derselbe, stark mit Gasen gefüllt, der vorderen Bauchwand prall anliegt, kaum zu vermeiden, wenn man so wie bei Meerschweinchen die Injection vornimmt. Es empfiehlt sich daher, bei Kaninchen eine stumpfe Canüle zu benutzen, die nach Durchschneidung der Haut leicht durch die Muskeln und das Peritoneum geschoben werden kann, eine Methode, welche Prof. Pfeiffer bei seinen Versuchen stets anwendet. Oder man hebt Peritoneum, Muskeln und Haut in einer Falte hoch, stösst die scharfe Canüle durch die Falte so durch, dass ihre Spitze auf der anderen Seite frei herausragt und zieht nun, indem man die Falte sinken lässt, die Canüle so weit zurück, dass die Spitze sich im Peritonealraum befindet.

Es wurden im Ganzen 14 Thiere intraperitoneal geimpft, 8 grosse und 6 kleine. Bei dieser Art der Einverleibung der Vibrionen tritt wieder deutlich der Unterschied in der Empfänglichkeit junger Kaninchen gegenüber älteren Thieren derselben Species zu Tage, wie er nach intravenöser Einführung des Virus schon beobachtet wurde.

Die kleineren Thiere (Nr. 9—14) erlagen, wie Tab. III zeigt, sämmtlich der Impfung nach verschieden langer Zeit und selbst nach Einführung sehr kleiner Dosen.

Tabelle III.

Intraperitoneal inficirte Kaninchen.

Nr.	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen
1	1820	4 Oesen lebender Choleravibrionen intraperitoneal	† in der folgenden Nacht	Darm blass. Peritoneum: keine Leukocyten, viel Cholerabakterien. Blut: viel Vibrionen. Darm: keine.

(Fortsetzung.)

Nr.	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen
2	2540	8 Oesen lebender Choleravibrionen wie Nr. 1	bleibt gesund	—
3	1470	$^1/_3$ Oese lebender Choleravibrionen wie Nr. 1	† n. 6 Tag., wahrscheinl. an Kaninchenseuche	—
4	1355	$^1/_6$ Oese lebender Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 10 Tagen an Kaninchenseuche	—
5	1880	$1^1/_2$ Oesen lebender Choleravibrionen wie Nr. 1	bleibt gesund	—
6	2120	7 Oesen lebender Choleravibrionen wie Nr. 1	desgl.	—
7	1690	$^3/_5$ Oese lebender Choleravibrionen wie Nr. 1	desgl.	—
8	1880	3 Oesen lebender Choleravibrionen wie Nr. 1	† am Abend	Im Blute nur noch ganz vereinzelte Vibrionen, durch Cultur nachweisbar. Tod wahrscheinl. an Vergiftung erfolgt.
9	290	1 Oese lebender Choleravibrionen intraperitoneal	† in der Nacht	Im Peritoneum und Blut enorm zahlreiche Vibrionen. Darm: vereinzelte Cholerabakterien.
10	250	$^1/_2$ Oese lebender Cholerabakterien wie Nr. 9	† am Abend	Befund wie bei Nr. 9. Keine Leukocyten im Peritoneum.
11	370	$^1/_{10}$ Oese lebender Cholerabakterien wie Nr. 9	† am folgd. Tage Abends	Im Peritoneum, das steril ist, massenhaft Eiterzellen. Blut steril. Darm: keine Choleracolonieen.
12	415	$^1/_{20}$ Oese lebender Cholerabakterien wie Nr. 9	† nach 3 Tagen	Leber etwas verfettet. Auf den dünnen Därmen und der Leber etwas Eiterflocken. Peritoneum und Blut steril. Darm: keine Cholerabakterien.
13	310	$^1/_5$ Oese lebender Cholerabakterien wie Nr. 9	† am folgenden Tage	Im Peritoneum und Blut vereinzelte Vibrionen. Im Peritoneum massenhaft Eiterzellen. Darm: keine Vibrionen.
14	325	$^1/_4$ Oese lebender Cholerabakterien wie Nr. 9	desgl.	Befund wie bei Nr. 13.

Der beobachtete Verlauf der Erkrankung war in diesen Fällen ähnlich dem bekannten bei intraperitoneal mit Cholerabakterien injicirten

Meerschweinchen zu beobachtenden und im Wesentlichen der einer Vergiftung. Die Thiere werden matt, lassen die Hinterfüsse nachschleppen, fühlen sich etwas kalt an und zucken zuweilen zusammen. Die Körpertemperatur sinkt, aber nicht bedeutend, um einige Grade Celsius. Bei der Obduction findet sich in Pleura und Peritoneum etwas leicht getrübtes Exsudat, die sämmtlichen Organe dieser beiden Höhlen aber makroskopisch normal bis auf die Leber, welche leicht gelblich gefärbt erscheint. Die dünnen Därme insbesondere sind blass, collabirt und nur mit wenig breiigem Inhalte gefüllt. Die mikroskopische und culturelle Untersuchung der Organe auf Cholerabakterien ergiebt verschiedene Resultate, je nach der Menge der eingeführten Vibrionen. Bei den Kaninchen, welche nach 2 Oesen oder mehr gestorben waren, also eine grosse Dosis erhalten hatten, liessen sich Vibrionen in zahlloser Menge frei im Peritonealexsudat und vereinzelt im Blute und in den Organen nachweisen. Die mikroskopische und culturelle Prüfung des Darminhaltes auf Vibrionen dagegen ergab bald ein negatives Resultat, bald die Anwesenheit ganz vereinzelter Kommabacillen (Nr. 9). Bei den Thieren (Nr. 11, 12), welche nach kleineren Dosen erst im Verlaufe einiger Tage starben, erwies sich das Peritoneum und Blut steril, auch im Darm fehlten die Vibrionen. Es liegen hier also die Verhältnisse ähnlich, wie bei der experimentell erzeugten Peritonealcholera der Meerschweinchen, wo nach dem Tode Peritoneum und alle Organe dann frei von Cholerabakterien gefunden werden, wenn die Dosis letalis minima gerade getroffen wird. Kaninchen wie Meerschweinchen sterben in diesen Fällen direct oder indirect an den Folgen der Giftwirkung der vom Thierkörper zu Grunde gerichteten Vibrionen.

Im Gegensatz zu den jungen Kaninchen zeigen ältere Thiere sich gegen die intraperitoneale Impfung bedeutend unempfänglicher, wie aus den in Tab. III mitgetheilten Versuchen 1—8 ersichtlich ist. Nur 2 der 8 Thiere starben in Folge der Infection. Wenn man mit der Dosirung der lebenden Culturmasse allerdings über eine gewisse Grenze hinausgeht, die individuellen nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterliegt, so sterben auch die erwachsenen Thiere.

Wenn nach dem bisher Mitgetheilten als feststehend angesehen werden kann, dass junge Kaninchen leicht durch Impfung mit Cholerabakterien unter den beschriebenen Erscheinungen getödtet werden können, so war es geboten, zu Versuchen, welche den bei der Cholerainfection des Menschen einzig vorkommenden Infectionsweg nachahmen wollen, möglichst junge Kaninchen zu benutzen.

IV. Einführung der Cholerabakterien per os.

Der Magen der Kaninchen ist, wie der Nagethiermagen überhaupt, fast stets mit festen Massen vollgestopft und zeigt stets stark saure Reaction. Um daher mit einiger Sicherheit die gegen Säuren so empfindlichen Choleravibrionen lebend in den Dünndarm gelangen zu lassen, empfiehlt es sich, den Mageninhalt vor Einführung der Bacterien zu neutralisiren, wie es zuerst R. Koch bei seinen Versuchen mit Meerschweinchen gethan hat. (Vgl. Tab. IV.)

Tabelle IV.

Kaninchen, per os inficirt. **Versuchsreihe I.**

Nummer	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen
1	380	$1^1/_2$ Oes. Choleracultur in den Magen per Schlundsonde nach Einführung von 10 ccm 5 proc. Natr. bic.-Lösg.	† nach 2 Tagen	Am Darm Cholerabefund. Culturell: Darm: Reincultur. Lunge: ganz vereinzelte Vibrionen. Milz: steril. Blut: 0. Leber: einige Colonieen.
2	520	1 Oese lebender Choleracultur wie Nr. 1	getödtet nach 3 Tagen	Am Darm stark geröthete Partieen. Leber gelblich gefärbt. Culturell: Blut und Organe: steril. Darminhalt: ca. 50 Choleracolonieen in 1 Oese. Mikroskopisch: Darm: ganz vereinzelte Vibrionen.
3	450	$^1/_2$ Oese lebender Choleracultur wie Nr. 1	desgl.	Darm normal. Culturell: Blut und Organe: steril. Darm: 3 Choleracolonieen in 1 Oese.
4	410	$^1/_4$ Oese lebender Choleracultur wie Nr. 1	† nach 2 Tagen	Darm an einzelnen Stellen stark geröthet. Culturell: Blut und Organe: steril. Darminhalt: Reincultur von Choleravibrionen. Coccidien im Darm.
5	430	Einige Tropfen Choleracultur-aufschwemmung wie Nr. 1	† nach 3 Tagen an Coccidienkrankheit	—

Bei Versuchsreihe I erhielten 5 Kaninchen je 10 ccm 5 procentige Lösung von Natr. bicarbonic., und $^1/_2$ Stunde später verschieden grosse Mengen Cholerabakterien in etwas Wasser aufgeschwemmt mittels Schlundsonde. Die Thiere wurden dann isolirt gesetzt und beobachtet. Mehrere von diesen Kaninchen litten in den nächstfolgenden Tagen vorübergehend an Durchfall. Am zweiten Tage nach der Fütterung mit Vibrionen starben zwei Thiere, am dritten Tage eins, während die beiden übrigbleibenden

nach 4 Tagen durch Nackenschlag getödtet wurden. Bei Thieren 1—4 liessen sich im Inhalte der dünnen Därme Choleravibrionen nachweisen. Es war somit bewiesen, dass die per os eingeführten Bakterien in den Darm gelangt waren und sich dort mehrere Tage gehalten hatten. In den Organen waren keine Cholerabakterien auffindbar. Wie der Obductionsbefund bei 2 Thieren zeigte, waren die Vibrionen nicht als harmlose Schmarotzer im Darm der Kaninchen anzutreffen, sondern sie hatten pathogene Wirkungen entfaltet und mussten mit Rücksicht auf die am Darm gesetzten Veränderungen als Erreger dieser tödtlichen Erkrankung betrachtet werden. Bei den Thieren Nr. 1 und 4 waren nämlich post mortem am Darm solche Veränderungen zu beobachten, wie sie constant bei den intravenös geimpften Thieren gefunden wurden und ein Analogon der Choleraleichenbefunde des Menschen darstellen. Dieselbe Röthung, Klebrigkeit, Injection der schwappend gefüllten Därme, derselbe wässerige Inhalt, gemischt mit Epithelfetzen und Schleim. Auch für das Resultat der mikroskopischen Untersuchung des Darminhaltes und der Darmwandung können die oben im Abschnitte I mitgetheilten Ergebnisse Wort für Wort eingesetzt werden. Die Organe und das Blut gaben weder makroskopisch noch mikroskopisch Anzeichen für die Annahme pathologischer Veränderungen, nur die Leber ausgenommen. An dieser war eine gelbliche Verfärbung wahrzunehmen. In der Pleurahöhle fand sich zuweilen etwas klares Exsudat. Bei dem Culturverfahren gelangte, entsprechend der mikroskopischen Untersuchung, aus dem Darminhalte eine Reincultur der Koch'schen Bacillen zur Entwickelung, erwiesen sich das Blut und die Organe aber steril.

Bei Thier Nr. 2, welches getödtet wurde, fielen am Dünndarm einige stark geröthete Partieen in's Auge. Aus Proben, die an diesen Stellen mit der Platinöse dem Darminhalte entnommen wurden, wuchsen auf der Agarplatte eine Anzahl Choleracolonieen. Es ist daher zulässig, die Veränderungen am Darm auf die Choleravibrionen zu beziehen, um so mehr, als auch die Leber jenen Farbenton besass, der bei ausgesprochener Choleravergiftung der Kaninchen gefunden wird. Bei Thier Nr. 3 waren keine Veränderungen irgend welcher Art an den Organen nachweisbar. Aus einer von diesem Thier auf Agar ausgesäten Oese Darminhalt wuchsen einige Choleracolonieen. Thier V starb an Coccidienkrankheit.

Aus dieser Versuchsreihe geht also hervor, dass junge Kaninchen nach Einführung von Choleravibrionen in den Magen, dessen Inhalt mit nicht zu geringen Mengen einer 5 procentigen Lösung von Natr. bicarb. neutralisirt ist, einige Tage später sterben können mit dem Befunde einer Darmerkrankung, welche die grösste Aehnlichkeit mit der Cholera des

Tabelle IV.

Kaninchen, per os inficirt. **Versuchsreihe II.**

Nummer	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen
1	510	4 Oesen lebender Choleracultur per Schlundsonde in Magen 30 Min. nach Neutralisirung d. Magensaftes durch Natr. bicarb.	† nach 5 Tagen	Typischer Cholerabefund. Culturell: Im Darm Reincultur. Organe: steril.
2	660	3 Oesen Choleracultur wie Nr. 1	† nach 18 Tagen	Darm etwas geröthet. Leber etwas gelblich gefärbt. Durch Peptonverfahren im Darminhalt Cholerabakterien nachzuweisen.
3	500	2 Oesen Choleracultur wie Nr. 1	† nach 8 Tagen	Coccidienkrankheit.
4	450	1 Oese Choleracultur wie Nr. 1	bleibt leben	Blut entnommen 30 Tage nach Infection.
5	500	$^1/_2$ Oese Choleracultur wie Nr. 1	desgl.	Blut entnommen 33 Tage nach Infection.
6	610	$^1/_4$ Oese Choleracultur wie Nr. 1	—	desgl.
7	650	Einige Tropfen Choleraculturaufschwemmung wie Nr. 1	† nach 19 Tagen	Coccidienkrankheit.
8	560	1 Oese Choleracultur wie Nr. 1	† nach 25 Tagen	desgl.
9	500	$^1/_2$ Oese Choleracultur wie Nr. 1	bleibt leben	Blut entzogen 34 Tage nach Infection.
10	540	$^1/_4$ Oese Choleracultur wie Nr. 1	† nach 40 Tagen	an Kaninchenseuche.
11	270	20 ccm mit Chol. inficirtes Wasser wie Nr. 1	† nach 7 Tagen	Darm geröthet. Keine Todesursache festzustellen.
12	230	desgl.	—	Leber etwas verfettet. Dünndarm deutlich geröthet. Mikroskopisch viel Epithelzellen im Darminhalt. Keine Todesursache festzustellen.
13	330	$^1/_4$ Oese Choleracultur wie Nr. 1	† nach 5 Tagen	Makroskopisch am Darm Cholerabefund. Mikroskopisch und culturell: Darm: Reincultur v. Choleravibrionen. Organe: steril.
14	400	$^1/_2$ Oese Choleracultur wie Nr. 1	† nach 7 Tagen	Makroskopisch am Darm Cholerabefund. Mikroskopisch und culturell: 0. Thier hatte mehrere Tage Diarrhöe.

(Fortsetzung.)

Nummer	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen
15	400	$^1/_4$ Oese Choleracultur wie Nr. 1	† nach 10 Tagen	Keine Todesursache festzustellen. Leber etwas verfettet.
16	390	20 ccm mit Choleravibrionen inficirtes Wasser wie Nr. 1	† nach 5 Tagen	Darm geröthet. Mikroskop. u. culturell: Darm: sehr viel Cholerabakterien. Organe und Blut: steril.
17	330	desgl.	† nach 21 Tagen	Kaninchenseuche.
18	370	desgl.	† nach 40 Tagen	Blut entnommen 20 Tage nach Infection.
19	390	desgl.	† nach 11 Tagen	Keine Todesursache festzustellen. Blut geprüft auf immunisirende Wirkung.
20	390	desgl.	† nach 21 Tagen	Keine Todesursache ermittelt.
21	340	3 Oesen Choleracultur wie Nr. 1	† nach 3 Tagen	Mikroskopisch und culturell: Darm: Reincultur (sehr viel). Organe: steril.
22	325	2 Oesen Choleracultur wie Nr. 1	† nach 13 Tagen	Im gerötheten Darm durch Peptonverfahren Cholerabakterien nachweisbar.
23	270	desgl.	† nach 2 Tagen	Darm stark geröthet und mit flüssigem Inhalt gefüllt. Mikroskop. und culturell: Darm: Reincultur (sehr viel).
24	320	desgl.	† nach 8 Tagen	Darm an einigen Stellen stark geröthet. Mikroskopisch: Darminhalt: vereinzelte Kommabacillen und viel Epithelien. Culturell mit Peptonverfahren: Im Darminhalt Cholerabakterien.
25	350	desgl.	† nach 12 Tagen	Todesursache nicht festzustellen.
26	360	$1^1/_2$ Oese Choleracultur wie Nr. 1	† nach 4 Tagen	Darm stark geröthet. Alle übrigen Organe makroskopisch normal. Culturell: Darm: Reincultur von Choleravibrionen (nicht sehr viel). Organe: steril.
27	350	1 Oese Choleracultur wie Nr. 1	† nach 5 Tagen	Im Darm typische Reincultur von Choleravibrionen mikroskopisch. Culturell: Organe: steril. Darm: Reincultur sehr viel.
28	290	2 Oesen Choleracultur wie Nr. 1	—	Befund wie bei Nr. 27. Mikroskopisch: typische Reincultur.
29	300	3 Tage hintereinander 2 Oesen Choleracultur wie Nr. 1	bleibt leben	—
30	270	desgl.	†	Kaninchenseuche
31	290	1 Oese Choleracultur wie Nr. 1	—	Cholerabefund wie bei Nr. 27.
32	335	3 Tage hintereinander 1 Oe. Choleracult. wie 1	† nach 15 Tagen	Todesursache nicht festzustellen.

Menschen hat. Um diese Darmcholera der Kaninchen zu erzeugen, bedarf es nicht der gleichzeitigen Anwendung von grossen Dosen des Virus und das Versuchsthier schädigender Mittel, wie Opium und Alkohol. Klinisch äussert sich diese Krankheit wesentlich in Durchfällen, Abmagerung, zuweilen Erbrechen.

Es galt nun des Weiteren festzustellen, wie gross die Empfänglichkeit unserer Thierspecies für diese experimentelle Darmcholera ist. Wir durften, nach Analogie der bei menschlicher Cholera gemachten reichen Erfahrungen[1] nicht erwarten, dass jedes Individuum, welches der Infection mit Cholerabakterien ausgesetzt ist, und auch die Koch'schen Vibrionen im Darme beherbergt, stirbt oder auch nur erkrankt, besonders da eine spontane Choleraerkrankung bei Kaninchen noch nie beobachtet und beschrieben ist. Um Anhaltspunkte für die Empfänglichkeit dieser Thierspecies für die experimentelle Cholera und die Sicherheit der angewandten Methode zu gewinnen, stellten wir daher eine grosse Versuchsreihe an.

Es wurden im Ganzen 32 Kaninchen; möglichst jungen Thieren, verschieden grosse Mengen Choleracultur, von kleinsten Mengen bis zu 4 Oesen, in ca. 15 ccm Wasser aufgeschwemmt, $^1/_2$ Stunde nach Neutralisirung des Magensaftes durch ca. 10 ccm 5 procentige Natrium bicarbonat-Lösung mit der Sonde eingeflösst. 5 von diesen Thieren (Nr. 3, 7, 8, 10, 17) starben an Stallkrankheit oder Coccidien. Bei 9 von den übrigen gestorbenen 27 Thieren fand sich ein ausgeprägter Cholerabefund mit vielen Vibrionen im Darm (Nr. 1, 13, 16, 21, 23, 26, 27, 28, 31). Im Darm von 3 Thieren (Nr. 2, 22, 24) liessen sich mehr oder weniger zahlreiche oder nur vereinzelte Vibrionen durch das Culturverfahren auf Agarplatten nachweisen, wobei es besonders bemerkenswerth ist, dass der Nachweis der Koch'schen Bakterien noch 18 Tage (Nr. 2) nach der Infection gelang. Zur Beurtheilung des Einflusses, welchen die bei mehreren Thieren gefundenen Darmcoccidien auf das Zustandekommen der Cholera auch bei der Infectionsweise per os gehabt haben, sind die oben (S. 25) dargelegten Gesichtspunkte auch hier massgebend.

Bei den Kaninchen, bei denen sich eine Todesursache bei der Obduction nicht feststellen liess, war eine deutliche, hauptsächlich durch Verfettung hervorgerufene Gelbfärbung der Leber vorhanden, wie sie sich bei ausgesprochener Darmcholera nach intravenöser Injection findet. Da bei den meisten Thieren, die per os Cholerainfectionsstoff erhalten hatten, ausserdem vorübergehend Durchfälle vorhanden gewesen waren, so lag der

[1] Vgl. vor Allem R. Koch, Cholera in Deutschland. *Diese Zeitschrift.* Bd. XV, und R. Pfeiffer, Choleraepidemie zu Stettin. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt* (noch im Druck), sowie die bekannten Infectionsversuche von v. Pettenkofer, Metschnikoff u. s. w.

Tabelle V. **Meerschweinchen.**

Vorbehandelt mit Blutserum von Kaninchen	Meerschw.-Nummer	In Dosis von	1 Tag später inficirt mit lebenden Choleravibrionen in Dosis von	Erfolg
Nr. 4 (Tab. IV)	1	0·01 + 1 ccm 0·6 procent. NaCl-Lösung intraperitoneal	$^3/_4$ Oesen	† in der Nacht
	2	0·1 intraperitoneal	„	desgl.
	3	0·25 subcutan	„	desgl.
Nr. 5 (Tab. IV)	1	0·05 + 0·5 ccm 0·6 procent. NaCl-Lösung intraperitoneal	„	† Abends
	2	0·25 intraperitoneal	„	lebt
	3	1·0 subcutan	„	† nach 3 Tagen an Mischinfection
Nr. 6 (Tab. IV)	1	0·05 + 0·5 ccm 0·6 procent. NaCl-Lösung intraperitoneal	„	† in der Nacht
	2	0·25 intraperitoneal	„	desgl.
	3	1·0 subcutan	„	desgl.
Nr. 9 (Tab. IV)	1	0·05 + 1·0 ccm 0·6 procent. NaCl-Lösung intraperitoneal	„	lebt
	2	0·1 + 1 ccm 0·6 procent. NaCl-Lösung intraperitoneal	„	desgl.
	3	0·3 subcutan	„	† am folgenden Tage Exsudat steril.
Nr. 18 (Tab. IV)	1	0·01 + 1·0 ccm 0·6 procent. NaCl-Lösung intraperitoneal	„	† in der Nacht
	2	0·1 intraperitoneal	„	desgl.
	3	0·25 subcutan	„	desgl.
Nr. 19 (Tab. IV)	1	0·05 + 1·0 ccm 0·6 procent. NaCl-Lösung intraperitoneal	„	† in der Nacht
	2	0·1 + 1·0 ccm 0·6 procent. NaCl-Lösung intraperitoneal	„	desgl.
normalem Kaninchen	1	0·1 + 0·5 ccm 0·6 procent. NaCl-Lösung intraperitoneal	„	† in der Nacht
	2	1·0 subcutan	„	desgl.

Gedanke nahe, anzunehmen, dass diese Thiere an den Folgen einer schon abgelaufenen Choleraerkrankung gestorben waren. Um hierüber Aufschluss zu erhalten, sowie um zu erfahren, ob die vorübergehend an Durchfall erkrankten, aber am Leben gebliebenen Thiere an Cholera gelitten hatten, musste eine Prüfung des Blutes dieser Thiere auf die Anwesenheit specifischer Stoffe, welche die bekannten immunisirenden Eigenschaften[1] haben,

[1] Vgl. R. Pfeiffer und Issaeff, Ueber die specifische Bedeutung der Choleraimmunität. *Diese Zeitschrift.* Bd. XVII.

vorgenommen werden. Fanden sich immunisirende Wirkungen des Blutes solcher, zum Theil nur mit relativ wenigen Choleravibrionen inficirter Thiere, so konnte es keinem Zweifel unterliegen, dass diese betreffenden Kaninchen Cholera überstanden hatten. Es wurde das Blut von Kaninchen Nr. 4, 5, 6, 9, 18, 19 (Tab. V) in dieser Hinsicht geprüft.

In der That liess sich bei Kaninchen Nr. 9 der Nachweis erbringen, dass sein Blut sehr ausgesprochene immunisirende Kraft gegen Intraperitonealcholera bei Meerschweinchen besass. Diese Thatsache steht mit den am Menschen gemachten Beobachtungen völlig im Einklang. Es konnte verschiedentlich festgestellt werden, dass das Blut von Patienten, die eine ganz leichte Choleradiarrhoe durchgemacht hatten, eine stark immunisirende Wirkung gegen Intraperitonealcholera bei Meerschweinchen besass. Bei Ausführung aller dieser Versuche wurden die Factoren genauestens berücksichtigt, welche der eine von uns (Issaeff)[1] ausführlich auseinandergesetzt hat.

Im Anschluss an die Infectionsversuche ohne Anwendung von Mitteln, welche den Thierkörper schädigen, wurde noch eine kleine Zahl Versuche mit Kaninchen angestellt, die mit Alkohol vorbehandelt waren. Es hatte Thomas in dem zweiten Abschnitte seiner citirten Abhandlung experimentell den Beweis zu erbringen versucht, dass der Alkohol bei den Kaninchen eine prädisponirende Wirkung für die Empfänglichkeit gegenüber der experimentell von der Blutbahn aus erzeugten Choleraerkrankung besitzt. Seine 6 Versuchsthiere bekamen 2 Tage hintereinander absoluten Alkohol per os vermittelst Schlundsonde, „am ersten Tage 6 bis 8 ccm, am zweiten 10 bis 12 ccm, auf das 4- bis 5fache mit Wasser verdünnt", und wurden am zweiten Tage „auf der Höhe der Alkoholwirkung" mit Cholerabakterien intravenös inficirt. Thomas erblickt in dem Ausfall seiner Experimente (die mit Alkohol vorbehandelten Thiere starben nach geringeren Dosen als die Controlthiere) eine Bestätigung der Erfahrungen der menschlichen Pathologie, dass Alkoholiker in Epidemieen besonders häufig an Cholera erkranken. Dass die mitgetheilten Experimente von Thomas, in denen eine schwere acute Alkoholvergiftung bei den gegen Alkohol so empfindlichen Kaninchen gesetzt wird, die Prädisposition der chronischen Alkoholiker, wie sie in der menschlichen Pathologie in Betracht kommen, nicht beweisen, ist selbstverständlich. Ausserdem aber kommen die Alkoholgaben in jenen Versuchen der für Kaninchen letalen Dosis so nahe, und setzen eine so schwere Schädigung des Organismus, dass Schlüsse für die Pathologie aus ihnen kaum zu ziehen sind.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XVI.

Zum Zwecke der Feststellung, ob der in den Magen gebrachte Alkohol nicht eine begünstigende Rolle für das Zustandekommen der experimentell per os erzeugten Darmcholera spielt, wurden daher kleine Dosen gewählt, dafür aber längere Zeit, mehrere Wochen gegeben. 6 Kaninchen im Gewichte von ca. 300 grm wurden mit steigenden Dosen 40 procentigen Alkohols, die stets eine leichte Narkose zur Folge hatten, per os mehrere Wochen behandelt. Einige Stunden nach Einflössung der letzten Dosis (12 ccm 40procentigen Alkohols) erhielten die Thiere, während sie noch leicht narkotisirt waren, dann wechselnde Mengen Choleravibrionen nach Neutralisirung des Magensaftes durch Natrium bicarbonicum. Da 3 der Thiere am Leben blieben, und bei den anderen nach längerer Zeit gestorbenen Kaninchen keine Anzeichen für eine Erkrankung an Cholera zu finden waren, so scheint die Annahme gerechtfertigt, dass der Alkohol trotz längerer Verabreichung eine Prädisposition bei den Kaninchen für diese Infectionsweise nicht geschaffen hat.

Wenn wir sonach sehen, dass die Infection der Kaninchen mit Cholerainfectionsstoff auf dem natürlichen Wege der Nahrungsaufnahme, unter Zuhülfenahme der Alkalisirung des Magensaftes, zu Resultaten bezüglich der Morbidität und Mortalität führt, wie sie sich auch in der menschlichen Pathologie finden, so ist das für die Demonstration der pathogenen Wirkung der Koch'schen Bakterien von grosser Bedeutung. Für Versuche aber, die sich beispielsweise mit Immunitätsfragen beschäftigen, ist die angewandte Methode bezüglich des Erfolges doch nicht sicher genug. In der Hoffnung, in dieser Hinsicht mehr zu erreichen, brachten wir, um die Einflüsse auszuschliessen, welche der Magen durch gegebene individuelle Verhältnisse auf die per os in ihn gelangenden Infectionskeime hat, die Choleravibrionen direct in den Dünndarm nach Laparotomie.

V. Einführung von Choleravibrionen in den Dünndarm.

Die Thiere vertrugen die leicht auszuführende Operation gut, die Wunde in der Bauchwand heilte in allen Fällen per primam intentionem. Wie Tabelle VI zeigt, starben von den 11 Kaninchen 4 (Nr. 1, 2, 7, 9) mit ausgeprägtem Cholerabefund, 4 blieben gesund und erlagen in späterer Zeit der Kaninchenseuche (Nr. 10, 11, 3, 4); die übrigen 3 Thiere (Nr. 5, 6, 8) boten bei der Section Röthung des Darmes, in dem vereinzelte Vibrionen nachgewiesen werden konnten, oder Verfettung der Leber dar, so dass man gewiss, nach dem im Abschnitte V Auseinandergesetzten berechtigt ist, ihren Exitus auf Kosten einer schon abgelaufenen Cholerakrankung zu setzen. Es scheint demnach, als ob auch diese Methode

Tabelle VI.

Kaninchen, denen lebende Choleravibrionen in den Dünndarm nach Laparotomie gespritzt wurden.

Nummer	Gewicht in grm	Bezeichnung	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen
1	400	1 Oese lebender Cholerabakterien in Dünndarm	† nach 5 Tagen	Typischer Cholerabefund mit Reincultur im Dünndarm. Organe steril. Wunde ohne Reaction.
2	370	2 Oesen lebender Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 2 Tagen	Darm etwas geröthet. Organe steril. Im Dünndarm fast Reincultur von Cholerabakterien. Organe steril.
3	340	$^1/_5$ Oese leb. Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 12 Tagen	Todesursache: Kaninchenseuche.
4	370	$^1/_{20}$ Oese leb. Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 24 Tagen	Keine Todesursache festzustellen. (Stallkrankheit?). Wunde ohne Reaction.
5	340	$^1/_{10}$ ccm Bouillon inficirt mit Cholerabakterien wie Nr. 1	† nach 15 Tagen	Darm etwas geröthet. Mit Peptonverfahren Cholerabakterien im Dünndarminhalte nachzuweisen.
6	240	$^1/_2$ Oese leb. Cholerabakterien wie Nr. 1	† nach 11 Tagen	Keine Todesursache nachzuweisen. Leber etwas verfettet.
7	300	$^1/_{10}$ Oese Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 9 Tagen	Wunde ohne Reaction, verklebt. Typischer Cholerabefund mit Reincultur v. Vibrionen im Dünndarm. Organe steril.
8	330	1 ccm mit Choleravibrionen inficirtes Peptonwasser wie Nr.1	† nach 6 Tagen	Darm an einigen Stellen stark geröthet. Wunde ohne Reaction, verklebt. Keine Todesursache festzustellen.
9	330	1 Oese Choleravibrionen wie Nr. 1	† in der folgenden Nacht	Dünndarm stark geröthet. Im Darminhalt Kommabacillen, aber nicht sehr viel. Viel desquamirte Epithelien.
10	470	2 Oesen Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 40 Tagen	Todesursache: Stallkrankheit.
11		1 Oese Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 43 Tagen	desgl.

keine anderen Resultate liefert, als die bisher mitgetheilten. Es ist hierdurch der Beweis erbracht, dass nicht in der Methode die Ursache zu suchen ist, weshalb eine Anzahl Thiere erkrankt, eine Anzahl gesund bleibt. Es spielen hier ausser individuellen Verhältnissen Dinge mit, über die wir mit Sicherheit nichts sagen können.

Zum Schlusse unserer Untersuchungen möge das Verhalten der Kaninchen gegenüber den Giftstoffen der Cholerabakterien noch kurz beschrieben werden.

Zur Abtödtung der auf Agar-Agar gewachsenen Choleravibrionen benutzten wir Chloroformdämpfe. Nach 5 bis 10 Minuten langer Einwirkung derselben sind in dem schleimig gewordenen Choleraculturrasen keine lebenden Bakterien mehr vorhanden. Derartige abgetödtete Culturen sind, wie Versuche an Meerschweinchen uns bewiesen, sehr giftig. $^1/_4$—$^1/_2$ Oese der Culturmasse in die Blutbahn gespritzt, tödten Meerschweinchen von ca. 300 grm Gewicht innerhalb weniger Stunden unter prägnanten Symptomen. Kaninchen nun sind bedeutend widerstandsfähiger gegen die Vibrionengifte. Wie Tab. VII zeigt, liegt die sicher tödtliche Dosis bei intravenöser Einverleibung ungefähr zwischen $1^1/_2$ und $2^1/_2$ Oesen abgetödteter Culturmasse pro 100 grm Körpergewicht. Aber selbst nach sicher tödtlichen Dosen tritt der Tod nicht so rasch ein, wie bei Meerschweinchen. So erfolgte bei Thier Nr. 8,

Tabelle VII.

Kaninchen, denen durch Chloroformdämpfe abgetödtete Cholerabakterien in die Ohrvene injicirt wurden.

Nummer	Gewicht in grm	Bezeichnung des Infectionsstoffes und der Dosis	Erfolg	Sectionsbefund und Bemerkungen
1	910	6 Oesen durch Chloroformdämpfe abgetödtete Choleravibrionen in Ohrvene	bleibt gesund	—
2	1100	15 Oesen abgetödtete Choleravibrionen wie Nr. 1	† n. 5 Tagen an Lungenkrankheit	Thier hat Durchfall nach Injection.
3	800	8 Oesen abgetödtete Choleravibrionen wie Nr. 1	bleibt gesund	—
4	1740	30 Oesen abgetödtete Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 18 Tagen	Nach 15 Tagen Blutentziehung. Thier hat Durchfall nach Injection.
5	2050	20 Oesen abgetödtete Choleravibrionen wie Nr. 1	bleibt gesund	—
6	510	5 Oesen abgetödtete Choleravibrionen wie Nr. 1	† am folgenden Tage	Thier hat Durchfall nach Injection. Leber etwas verfettet.
7	320	7 Oesen abgetödtete Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 4 Tagen	—
8	2110	60 Oesen abgetödtete Choleravibrionen wie Nr. 1	† nach 2 Tagen	Thier hat Durchfall nach Injection.
9	400	3 Oesen abgetödtete Choleravibrionen wie Nr. 1	bleibt leben	desgl.
10	350	desgl.	bleibt gesund	—

welches die colossale Gabe von 60 Oesen empfangen hatte, der Tod erst 2 Tage nach der Injection. Ziemlich regelmässig stellt sich bei allen Thieren, auch bei denen, welche die Vergiftung überstehen, Durchfall nach der Injection ein. Es ist hier also dasselbe Symptom vorhanden, welches sich auch nach Einführung lebender Vibrionen in die Ohrvene findet und als Vergiftungserscheinung gedeutet wurde. Die Körpertemperatur zeigt geringe Schwankungen und sinkt erst agonal bedeutender. Die Leber war stets etwas verfettet.

Trotz dieser geringen Reaction von Seiten des Organismus sind in dem Blute der mit Choleragiftstoffen behandelten Thiere einige Wochen später Antikörper in nicht unerheblichem Maasse nachweisbar. So zeigte das Serum von Kaninchen Nr. 4, 15 Tage nach der Vergiftung gewonnen, eine schützende Wirkung bei Meerschweinchen gegen $^3/_4$ Oesen lebender intraperitoneal einverleibter Choleravibrionen in Dosen von 0·01 vom Cavum peritonei, von 0·1 vom subcutanen Gewebe aus.

Zusammenfassend können wir folgende Sätze aufstellen:

1. Kaninchen erkranken und sterben nach Einspritzung von Choleravibrionen in die Blutbahn, um so sicherer unter sonst gleichen Bedingungen, je jünger sie sind. Die Thiere, welche, auf das Körpergewicht bezogen, relativ grosse Dosen Vibrionen erhalten haben, sterben innerhalb 18 Stunden nach der Injection unter dem Bilde einer acuten Vergiftung. In diesem Falle sind im Blute und in den Organen mehr oder weniger reichlich Kommabacillen vorhanden, im Darminhalte gar keine oder nur ganz vereinzelte. Wenn die untere Grenze der Dosis getroffen wird, nach deren Einverleibung die Thiere in kurzer Zeit sterben, so ist das Blut zuweilen steril. Es kann daher von einer eigentlichen Vibrionensepticämie keine Rede sein. Die am Darm makroskopisch und mikroskopisch vorhandenen Veränderungen, sowie die Durchfälle während des Lebens sind daher als Folge der Wirkung von Giftstoffen aufzufassen, die von im Blute zu Grunde gehenden Choleravibrionen geliefert werden. Diejenigen Thiere, welche die ersten 18 Stunden nach der Infection überstanden haben, erkranken im Laufe der nächsten Tage mit Durchfällen und sterben zum grossen Theil innerhalb einiger Zeit an einer Darmerkrankung, welche ein vollständiges Analogon der menschlichen Cholera bildet. In den typischen Fällen finden sich in dem Inhalt des gerötheten und seines Epithels beraubten Darmes die Koch'schen Bacillen in Reincultur. In den Organen und in dem Blute können sie selbst mit der Peptonmethode meistens nicht gefunden werden. Die Organe sind makroskopisch normal. Nur die Leber ist mehr oder weniger verfettet. Die im Darm junger Kaninchen vorhandenen Coccidien sind für das Zustandekommen der Darmcholera höchstwahrscheinlich von grosser Bedeutung.

2. Vom subcutanen Gewebe aus lässt sich diese Darmcholera bei Kaninchen nicht erzeugen. Kleinere Dosen Choleravibrionen werden bei dieser Applicationsweise reactionslos vertragen. Grössere Dosen dagegen verursachen eine zuweilen zum Tode führende locale Eiterung.

3. Nach intraperitonealer Injection der Choleravibrionen sterben die Kaninchen wie Meerschweinchen unter dem Bilde einer acuten Intoxication. Die Vibrionen vermehren sich hauptsächlich im Peritonealsack, treten aber nach grossen Dosen auch in's Blut über. Im Darminhalte fehlen sie. Junge Thiere sind unter gleichen Verhältnissen bedeutend leichter zu tödten als ausgewachsene Thiere.

4. Ohne Anwendung gewisser den Darm, speciell das Darmepithel, schädigender Mittel, wie Alkohol, Opium gelingt es, junge Kaninchen auch durch Einführung von Choleravibrionen in den Magen, nach Neutralisirung von dessen saurem Safte, mit dem Befunde einer ausgesprochenen Darmcholera zu tödten. Es starben in unseren Versuchen ca. 30 Procent der inficirten Thiere an Cholera. Aeltere Thiere dagegen scheinen refractär gegen Cholera bei dieser Infectionsweise zu sein.

5. Die ungefähr gleiche Erkrankungs- und Mortalitätsziffer erhält man, wenn man die Vibrionen direct in eine Schlinge der dünnen Därme nach Eröffnung der Bauchhöhle spritzt.

6. Bei den Kaninchen, welche nach der Infection mit Choleravibrionen per os nicht starben, sind zuweilen einige Wochen nach dem Zeitpunkte der Infection in dem Blute specifische immunisirende Körper nachweisbar. Diese Thatsache lässt mit ziemlicher Sicherheit den Schluss zu, dass die betreffenden Thiere an Darmcholera erkrankt waren.

7. Gegen die Giftstoffe der Choleravibrionen sind die Kaninchen ungleich weniger empfänglich als Meerschweinchen. Unter den Vergiftungssymptomen treten nach intravenöser Einverleibung des Giftes Durchfälle in den Vordergrund des Bildes. Beim Tode finden sich die dünnen Därme stark geröthet und mit flüssigem Inhalte, dem nekrotische Epithelzellen beigemengt sind, gefüllt. Die Leber ist verfettet.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber die Dauer des Vorkommens von Choleravibrionen in den Dejecten von Cholerareconvalescenten.[1]

Von

Dr. **W. Kolle.**

Durch die systematische Anwendung der Koch'schen Peptonmethode,[2] in Verbindung mit den schon seit langem benutzten Koch'schen Züchtungsmethoden, ist es bei der Untersuchung von Dejecten, Darminhalt, inficirten Gegenständen und Wasser dem bakteriologischen Choleraforscher möglich geworden, dem Choleravibrio bis in die entlegensten Schlupfwinkel nachzuspüren. So sind die specifischen Erreger der Cholera im Wasser, indem sie mittels des Gelatineplattenverfahrens nur von R. Koch[3] in Indien, von C. Fränkel[4] und von Lubarsch[5] in Deutschland im Jahre 1892 je ein Mal gefunden waren, während der letzten Epidemieen in Deutschland fast überall da nachgewiesen worden, wo sie nach theoretischen Erwägungen erwartet werden durften. Die Constanz des Vorhandenseins des Koch'schen Vibrio bei der asiatischen Seuche, ist durch diese Methode in Tausenden von Fällen erwiesen. Auch bei den leichtesten Diarrhöen, die früher häufig als nicht specifisch betrachtet wurden, und als specifisch nicht sicher[6] nachgewiesen werden konnten, hat man zur Zeit der Epidemieen, namentlich in Hamburg und Nietleben,[7] den specifischen Keim gefunden und so ihre Natur aufgeklärt. Man hat ver-

[1] Eingegangen am 12. Juni 1894.

[2] R. Koch, Ueber den augenblicklichen Stand der bakteriologischen Choleradiagnose. *Diese Zeitschrift.* Bd. XII.

[3] *Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage.* I. Jahrg.

[4] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 41.

[5] *Ebenda.* 1892. Nr. 43.

[6] R. Griesinger.

[7] R. Koch, Wasserfiltration und Cholera. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV. — Die Cholera in Deutschland während des Winters 1892/93. *Ebenda.* Bd. XV.

mittelst dieser Methode den Koch'schen Kommabacillus an Wäsche und Gegenständen, die mit Entleerungen von Cholerakranken auch nur wenig beschmutzt waren, nachweisen können, man hat ihn ferner gefunden bei scheinbar ganz gesunden Personen, welche in der Umgebung eines Cholerakranken sich aufhielten, ohne die nöthigen Vorsichtsmassregeln zur Verhütung der Infection zu beobachten, oder welche der Infection in Folge Benutzung eines gemeinsamen, inficirten Brunnens oder dergl. ausgesetzt waren. Auch gelegentlich der Stettiner Cholera-Herbstepidemie 1893,[1] die sich hauptsächlich in den Kreisen der Schiffer und der ärmeren Bevölkerung in der Umgegend des Hafens abspielte, ist es mir fast jedes Mal gelungen, bei mehr weniger zahlreichen Mitgliedern der betreffenden Familien, in denen ein Cholerafall vorgekommen war, Choleravibrionen nachzuweisen. Zu demselben Ergebnisse führten die in Bonn 1893 in der bakteriologischen Untersuchungsstation unter Leitung des Hrn. Prof. Dönitz ausgeführten systematischen Untersuchungen. Auch bei einem kleinen Choleraherd in Zerpenschleuse ob./Berlin haben die im Institut für Infectionskrankheiten vorgenommenen Untersuchungen gleiches Ergebniss gehabt. Sehr wichtig für die Würdigung dieser Thatsache ist die Beobachtung, dass bei zwei Mitgliedern einer Familie, in der ein Cholerafall vorgekommen war, bei der von mir mittels Peptonmethode vorgenommenen Untersuchung in den scheinbar normalen Dejectionen Choleravibrionen gefunden wurden, und dass mehrere Tage später diese Personen im Krankenhause auf der Evacuirtenstation, wo eine neue Infection ausgeschlossen war, an mittelschwerer bezw. leichter Cholera mit Diarrhöe erkrankten, in denen reichlich Cholerabakterien vorhanden waren.

Die grosse Bedeutung aller dieser Thatsachen für die Epidemiologie der Cholera ist von R. Koch in den Abhandlungen: „Wasserfiltration und Cholera“[2] und „Die Cholera in Deutschland während des Winters 1892/93“[3] eingehend auseinandergesetzt. Auf die grosse epidemiologische Bedeutung einer anderen Thatsache hat R. Koch dort, gestützt auf die Erfahrungen der Hamburger Nachepidemie, der Winterepidemie in Altona und Nietleben, sowie die gleich zu nennenden Angaben E. Fränkel's und Th. Rumpel's (Hamburg) gleichfalls schon hingewiesen, dass nämlich die Vibrionen nicht nur während des eigentlichen Choleraanfalles und in den diarrhöischen Stühlen sich finden, sondern noch eine grössere Zahl von Tagen sich halten und durch das Züchtungsverfahren nach-

[1] Die Beschreibung dieser Epidemie von R. Pfeiffer, welche in den *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt* erscheinen wird, ist noch im Druck.

[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV.

[3] *Ebenda.* Bd. XV.

weisbar sind. E. Fränkel und Th. Rumpel[1] konnten nämlich die Cholerabakterien noch im Darminhalt eines am 18. Krankheitstage zur Section gekommenen Patienten nachweisen. Bei den weitbekannten Experimenten v. Pettenkofer's und Emmerich's[2] wurden die specifischen Erreger 8 bezw. 11 Tage nach Aufnahme des Virus in den Excrementen wiedergefunden. Metschnikoff[3] fand die Koch'schen Vibrionen in den Dejecten eines Arztes, der in Nachahmung des Pettenkofer'schen Versuches den Cholerainfectionsstoff in Wasser aufgeschwemmt getrunken hatte und ziemlich schwer darnach erkrankt war, noch 19 Tage nach Ausführung des Experimentes.

Mit Rücksicht auf die Wichtigkeit dieser Beobachtungen habe ich im Auftrage des Hrn. Geheimrath Koch die Dejectionen von Cholerareconvalescenten in ausgedehntem Maasse untersucht.

Zuerst hatte ich im Juni vorigen Jahres Gelegenheit, den Verlauf einer Laboratoriumscholera genau bakteriologisch zu verfolgen; ich theile die Befunde im Einverständniss mit Hrn. Prof. R. Pfeiffer, den die Infection betraf, etwas ausführlicher mit, weil einige ganz bemerkenswerthe Beobachtungen dabei gemacht wurden. Hr. Prof. R. Pfeiffer hatte sich bei Anstellung von Thierexperimenten[4] mit einer aus Hamburg bezogenen, dort frisch aus einem typischen Cholerafall gezüchteten Choleracultur inficirt und war an einem mittelschweren Choleraanfall mit profusen Diarrhöen erkrankt. Die am zweiten Krankheitstage vorgenommene bakteriologische Untersuchung des sehr dünnflüssigen Stuhles ergab die Diagnose Cholera durch das Gelatineplattenverfahren. Nach Einleitung einer diätetischen Therapie, sowie nach Verabreichung grosser Dosen von Calomel (in zwei Tagen $1 \cdot 6^{grm}$) waren die Excremente fast steril. Sie enthielten nur einige Keime von Bact. coli in einer Oese. Cholerabakterien konnten selbst mittels des Peptonverfahrens nicht nachgewiesen werden, trotzdem eine ganze Anzahl Röhrchen mit dem Ausgangsmaterial beschickt waren. Nach Aussetzen der Calomeldarreichung stellten sich die Cholerabakterien aber in den Dejecten wieder ein und waren von da ab täglich nachzuweisen, Anfangs noch mittels des Gelatineplattenverfahrens, vom 20. Tage ab nur mittels des Peptonverfahrens, bis zum 33. Tage, vom ersten Krankheitstage gerechnet. Die Dejectionen waren Anfangs diarrhöisch, vom 15. Tage ab zuweilen von normaler Consistenz, erst vom 25. Tage dauernd normal. Das Blutserum von Prof. Pfeiffer zeigte, wie er selbst festgestellt

[1] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 7.

[2] *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1892.

[3] *Annales de l'Institut Pasteur.* T. VII.

[4] Vgl. R. Pfeiffer, Studien zur Choleraätiologie und R. Pfeiffer u. Issaeff Ueber die specifische Bedeutung der Choleraimmunität. *Diese Zeitschrift.* Bd. XVII.

hat,[1] sechs Wochen nach der Erkrankung eine sehr ausgesprochene specifische schützende Wirkung gegen Intraperitonealcholera bei Meerschweinchen. Drei Monate später waren die specifischen Eigenschaften des frisch entnommenen Blutserums nicht mehr nachweisbar.

Bei einer zweiten Laboratoriumscholerainfection, welche Hr. Prof. Pfuhl im September vorigen Jahres bei Anstellung von Thierversuchen acquirirte, waren die Cholerabakterien acht Tage lang in den Anfangs diarrhöischen, später consistenten Dejectionen nachweisbar. Die Erkrankung verlief hier so leicht, dass eine nennenswerthe Störung von Seiten des Allgemeinbefindens nicht eintrat, und die Krankheit nicht erkannt wäre, wenn nicht Prof. Pfuhl sie selbst bakteriologisch festgestellt hätte. Die bei dieser Erkrankung gewonnenen Culturen zeigten, Meerschweinchen intraperitoneal injicirt, die normalen Virulenzwerthe. Das Blutserum von Prof. Pfuhl zeigte nach den Versuchen des letzteren keine specifisch immunisirenden Eigenschaften gegen Cholera bei Meerschweinchen.[2]

Ein grosses Beobachtungsmaterial bot die schon genannte Stettiner Choleraepidemie im Herbst 1893. Ausser dem wissenschaftlichen Interesse, über die Zeitdauer des Vorhandenseins von Cholerainfectionsstoff und seine Menge im Stuhl der Cholerareconvalescenten etwas Näheres zu erfahren, lag hier noch die rein praktische, prophylaktisch gebotene Forderung vor, einen Menschen, bei dem Cholerabakterien gefunden waren, nicht eher von der Cholerastation oder aus der Beobachtung zu lassen, als bis seine Dejecte frei von Choleravibrionen waren. Die Excremente wurden als frei von Cholerabacillen dann angesehen, wenn die letzteren an drei auf einander folgenden Tagen nicht hatten gefunden werden können. Es muss ja zugegeben werden, dass die Gefahr einer Uebertragung der Seuche auf Gesunde von solchen Personen, welche relativ wenig Infectionserreger bei sich tragen und diese wenigen gewöhnlich in consistenten Excrementen entleeren, meistens nicht sehr gross ist. Aber da die Möglichkeit einer Uebertragung des Infectionsstoffes, wenn in Folge von Diätfehlern Exacerbationen mit diarrhöischen Stühlen auftreten, nicht ausgeschlossen ist, so war die genannte Forderung um so berechtigter, als es sich um die Ausläufer einer Epidemie handelte, die leicht zu finden sind und unschädlich gemacht werden müssen, damit sie nicht den Ausgangspunkt

[1] R. Pfeiffer, a. a. O.

[2] Diese beiden Laboratoriumsinfectionen beweisen, dass es auf eine grosse Menge des Infectionsstoffes, wie vielfach behauptet ist, zum Zustandekommen der Infection nicht ankommt. Denn da diese beiden geübten Bakteriologen mit allen Cautelen arbeiteten, so kann die Menge des Infectionsstoffes, welche die beiden Forscher aufgenommen haben, nur eine ganz minimale gewesen sein.

für eine neue Epidemie an demselben oder einem anderen Orte bilden. In der Stettiner Epidemie hat denn auch niemals von Personen, die nach Ausfall der bakteriologischen Untersuchung als gesund, d. h. frei von Cholerabacillen bezeichnet und entlassen wurden, eine Ansteckung anderer Personen constatirt werden können.

Es wurden im Ganzen 50 Personen, welche die Cholera in den verschiedensten Formen, von leichtesten Diarrhöen bis zu schwersten asphyctischen Anfällen, durchgemacht hatten, während der Reconvalescenz untersucht. Die Resultate dieser Untersuchungen,[1] bei denen ich von Hrn. Dr. Delius unterstützt wurde, sind auf der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle.

Lfd. Nr.	Name des Patienten	Klinische Form der Krankheit	Cholera-vibrionen zuerst nachgewiesen	Cholera-vibrionen zuletzt nachgewiesen	Folglich Tage vorhanden
1	Bork	mittelschwer	12./X.	15./X.	7
2	H.	sehr schwer	12./X.	18./X.	7
3	M.	schwer	12./X.	18./X.	7
4	Hahn	mittelschwer	13./X.	20./X.	8
5	Loof	„	12./X.	20./X.	9
6	R.	leicht	14./X.	18./X.	5
7	Wollframm . . .	mittelschwer	8./X.	18./X.	11
8	Hedwig K. . . .	ganz leicht	12./X.	23./X.	12
9	Frau Bühring . .	schwer	9./X.	19./X.	11
10	Frau Warsow . .	mittelschwer	12./X.	19./X.	8
11	Frau Völker . . .	„	12./X.	29./X.	18
12	Frau Westphal . .	„	8./X.	23./X.	16
13	Oskar H.	„	13./X.	23./X.	11
14	Paul H.	leicht	13./X.	23./X.	11
15	Frau Reglin . . .	schwer	13./X.	23./X.	11
16	R.	mittelschwer	15./X.	24./X.	10
17	Frau Trippensee .	ganz leicht	17./X.	24./X.	8
18	Marie Trippensee .	„ „	17./X.	24./X.	8
19	Breitag	leicht	16./X.	25./X.	10
20	Bütow	mittelschwer	19./X.	26./X.	8

[1] Zur Herrichtung eines fliegenden Laboratoriums, in dem die sämmtlichen Cholerauntersuchungen vorgenommen werden, hatte mir Herr Dr. Schuchardt, Director des Neuen Stettiner Stadtkrankenhauses, ein Zimmer im Choleralazareth zur Verfügung gestellt. Seinem Entgegenkommen verdanke ich auch die reiche Ausbeute an Untersuchungsmaterial.

(Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Name des Patienten	Klinische Form der Krankheit	Choleravibrionen zuerst nachgewiesen	Choleravibrionen zuletzt nachgewiesen	Folglich Tage vorhanden
21	Schwarzenh. . . .	schwer	16./X.	4./XI.	20
22	St.	leicht	18./X.	4./XI.	18
23	Hüp.	mittelschwer	14./X.	26./X.	13
24	Sauerbier	schwer	4./X.	26./X.	22
25	Frau Stelter . . .	sehr schwer	13./X.	26./X.	14
26	Frau Siller . . .	leicht	23./X.	25./X.	3
27	Anna Siller . . .	„	29./X.	4./XI.	7
28	Gustav Siller . . .	„	20./X.	26./X.	7
29	Arthur Westphal .	„	12./X.	25./X.	13
30	Frau Sch.	„	20./X.	2./XI.	14
31	Emil Hüp. . . .	ganz leicht	19./X.	29./X.	11
32	Grete Bütow . . .	leicht	19./X.	30./X.	12
33	Frau Engelbr. . .	mittelschwer	23./X.	30./X.	8
34	Max Braatz . . .	„	13./X.	31./X.	19
35	Frau Karnitz . .	sehr schwer	16./X.	31./X.	16
36	Engelbr.	leicht	20./X.	31./X.	12
37	Franz Witte . . .	„	19./X.	2./XI.	15
38	Helene Mohus . .	ganz leicht	29./X.	4./XI.	7
39	Dora Hüp. . . .	leicht	19./X.	5./XI.	18
40	Anna Arndt . . .	„	27./X.	7./XI.	11
41	Hermann Arndt . .	„	28./X.	8./XI.	11
42	Johannes Schröder .	„	26./X.	8./XI.	14
43	Martha Schröder .	„	26./X.	10./XI.	16
44	Babenschneider . .	mittelschwer	7./X.	23./XI.	**48**
45	Frau Hüp.	„	19./X.	10./XI.	23
46	Frau Bork	leicht	14./X.	11./XI.	29
47	Frau Schröder . .	„	24./X.	8./XI.	16
48	Gl.	mittelschwer	20./X.	16./XI.	28
49	Schöfisch	sehr schwer	2./XI.	20./XI.	19
50	Marie Behnke . .	mittelschwer	7./XI.	20./XI.	14

Die täglich vorgenommene Untersuchung geschah mittels des Peptonverfahrens und ergab die Anwesenheit der Choleravibrionen fast stets. Nur in ganz vereinzelten Fällen kamen bei einzelnen Reconvalescenten Tage vor, an denen der Nachweis der Koch'schen Vibrionen nicht gelang. Mit der Schwere der Erkrankung scheint die Dauer des Vorhanden-

seins von Cholerabacillen in den Dejecten in keinem Verhältniss zu stehen, wie ein Blick in die Tabelle lehrt. Inwieweit das Verschwinden der Kommabacillen aus den Stühlen mit dem Eintritt oder einer Steigerung der Immunität des betreffenden Individuums in Zusammenhang steht, darüber konnten meine Untersuchungen nichts ergeben. Das Blutserum einiger Patienten zeigte, während sie noch entwickelungsfähige Choleravibrionen in ihren Dejecten hatten, stark immunisirende Eigenschaften gegen Intraperitonealcholera bei Meerschweinchen, während das anderer unter den gleichen Verhältnissen gar keine specifisch schützende Wirkung bei denselben Versuchsbedingungen erkennen liess. Auch über andere, z. B. locale Umstände, welche, ausser den als Immunität zusammenfassend bezeichneten Reactionen des Organismus, ein Verschwinden der Infectionserreger aus dem Darm bedingen könnten, ergaben die Untersuchungen nichts. Insbesondere liessen die zu verschiedenen Zeiten der Reconvalescenz isolirten Culturen Abweichungen in ihren Eigenschaften, namentlich in ihrer Virulenz gegenüber Meerschweinchen nicht erkennen von den typischen Culturen, die frisch bei schweren Cholerafällen gezüchtet waren, mit einer Ausnahme. Bei der am 40. Tage nach Beginn der Krankheit isolirten Cultur von Babenschneider (Fall 44) zeigte sich nämlich eine Herabsetzung der Virulenz; die dosis letalis minima einer 18stündigen Agarcultur war hier 1 Oese für ein Meerschweinchen von 300^{grm} Gewicht.

Besonders sorgfältig konnten die Untersuchungen bei der oben beschriebenen Choleraerkrankung von Prof. Pfeiffer vorgenommen werden. Die während der Krankheit täglich isolirten Culturen zeigten sowohl unter einander, wie mit typischen Testculturen verglichen, constant dieselben morphologischen und biologischen Eigenschaften. Die Virulenz der am letzten Krankheitstage gezüchteten Cultur war genau dieselbe, wie diejenige der zu Beginn gewonnenen.

Sehr bemerkenswerth bezüglich der Zeitdauer, innerhalb der, von dem Tage des ersten Auffindens der Cholerabakterien ab, diese letzten noch nachweisbar waren, sind die erhaltenen Resultate. Nur zwei Reconvalescenten beherbergten nachweisbar die Infectionserreger weniger als eine Woche bei sich, haben sie aber, wie man mit ziemlicher Sicherheit sagen kann, länger bei sich gehabt und entleert, da ihre Erkrankungen im Zeitpunkte der Untersuchung schon im Ablaufen begriffen waren. Bei sämmtlichen übrigen Fällen waren die Vibrionen mehrere Wochen nachweisbar, einmal (Nr. 44) sogar in den breiigen Excrementen, die am 48. Krankheitstage entleert waren. Ein fast ebenso lange dauerndes Vorkommen der Infectionserreger in menschlichen Dejectionen hat bisher nur Prof. Dönitz, als Leiter der bakteriologischen Untersuchungsstation

zu Bonn im Herbst 1893, und zwar bei einer in Solingen an Cholera erkrankten Frau nachweisen können.

Hr. Prof. Dönitz hat die Liebenswürdigkeit gehabt, mir die über diesen Fall gemachten, gleich folgenden Notizen für diese Zusammenstellung zu überlassen.

Frau K., 71 Jahre alt, Papiermühle bei Solingen.

Am 9./IX. 93 wurden Choleravibrionen gefunden; zuletzt wurden sie am 25./X. nachgewiesen, also 46 Tage nach dem ersten Auffinden. Die alte Frau hat sich jedenfalls schon in den ersten Tagen des September inficirt, spätestens am 4. oder 5. September. Sie kam so von Kräften, dass der Tod Mitte October erwartet wurde. Dann erholte sie sich allmählich, während sie noch Choleravibrionen bei sich beherbergte. Von Mitte October an kamen zwischendurch Tage vor, wo Choleravibrionen nicht nachgewiesen werden konnten. Vom 25./X. 93 war sie dauernd frei von Cholerabacillen. Die Virulenzprüfung einer am 38. Tage der Erkrankung gewonnenen Cultur ergab, dass $1^1/_2$ Oesen eine sicher tödtliche, 1 Oese eine zuweilen tödtende Dosis für Meerschweinchen von 300 bis 400 grm Gewicht bildete. Jedenfalls war also die Virulenz etwas herabgesetzt.

Zum Schluss möchte ich besonders darauf hinweisen, wie die mitgetheilten Befunde von Neuem Beiträge zur Aufklärung und Richtigstellung von einigen bei der Epidemiologie der Cholera in Betracht kommenden Punkten liefern, welche von den Anhängern der Lehre von der autochthonen Entstehung der Cholera, sowie von denjenigen für die Beweiskraft ihrer Forschungsergebnisse benutzt werden, die ein Ueberwintern des Cholerakeimes ausserhalb des menschlichen Körpers annehmen. Wie schon R. Koch[1] nachgewiesen hat, ist es unmöglich, in jedem einzelnen Falle den Faden von einem Choleraherde zu einem anderen aufzufinden. Dies wird um so einleuchtender, wenn man bedenkt, dass Menschen nach dem Ueberstehen des eigentlichen Choleraanfalles, während sie wie Gesunde ihren Geschäften nachgehen, ihren Wohnort verlassen u. s. w., noch 7 Wochen lang Infectionsstoff bei sich tragen und verbreiten können. Ein Mensch kann z. B. nach Ueberstehen eines Choleraanfalles in Indien von dort abreisen und nach vielen Tagen den Ausgangspunkt für eine Choleraepidemie auf dem Schiffe, auf dem er sich befindet, auf hoher See, oder in Europa werden, ohne dass man ihn nothwendiger Weise als Träger der Seuche erkennt. Dass ein Ueberwintern der Cholerabakterien hauptsächlich im Darm der Menschen in fortlaufenden Fällen, wie R. Koch[2] es angenommen hat, stattfindet, wird durch meine Unter-

[1] lib. cit.
[2] lib. cit.

suchungen bestätigt. Fälle, wie die unter 44, 46, 48 aufgeführten, sowie der Dönitz'sche Fall, erklären dies zur Genüge und zeigen, wie selten der Faden von einem Cholerafall, namentlich einem leichten, zum anderen selbst an demselben Orte, in demselben Hause, unter Umständen zu finden seiu wird. Endlich zeigen die mitgetheilten Befunde, wie gross die Verbreitung des Infectionsstoffes von einem einzigen Cholerakranken sein und wie sehr sie für viele Menschen gefahrvoll werden kann, wenn die infectiösen Dejectionen beispielsweise in öffentliche Wasserläufe gelangen. Sie liefern auch hier bestätigende Beiträge zu den Koch'schen Lehren.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber die Vererbung der Immunität bei Tetanus.[1]

Von

Prof. **P. Ehrlich** und Dr. **W. Hübener.**

Bisher hatte man die Frage von der Vererbung im Allgemeinen nur auf dem unzuverlässigen statistischen und dem nicht minder zweifelhaften rein anatomischen Wege zu lösen versucht. Da die Fehlerquellen, die hierbei unterlaufen, zu erheblich sind, versuchte Ehrlich[2] durch experimentelle Untersuchungen, die allein eine exacte Lösung dieser Frage erwarten liessen, über diesen für die Medicin und Biologie so wichtigen Gegenstand Aufschluss zu geben. Er benutzte zur Entscheidung dieser Frage die bei der Immunität gewonnenen Erfahrungen, da man hier die einzelnen in Betracht kommenden Factoren genau kannte und im Stande war, ihr Abhängigkeitsverhältniss von einander zu analysiren. Er ging als Erster in ganz systematischer Weise vor, indem er mit Thieren operirte, welche gegen die den Bakteriengiften völlig analogen pflanzlichen Toxine Ricin, Abrin und Robin[3] immunisirt waren, und unternahm es, dabei festzustellen, welcher Einfluss bei der Vererbung dem Vater und welcher der Mutter zukommt.

Er war dabei zu dem Schlusse gekommen:

1. Dass das Idioplasma des Sperma nicht im Stande ist, Immunität zu übertragen.

[1] Eingegangen am 12. Juni 1894.

[2] Ueber Immunität durch Vererbung u. Säugung. *Diese Zeitschr.* Bd. XII. Hft. 2.

[3] Experimentelle Untersuchungen über Immunität. *Deutsche medicin. Wochenschrift.* 1891. Nr. 32 u. 44.

2. Dass ebenso wenig wie dem Sperma der Eizelle diese Fähigkeit zukommt.

3. Dass die Immunität, die wir bei der Nachkommenschaft immuner Mütter beobachten, auf einer Mitgabe der mütterlichen Antikörper durch das Blut beruht und nur kurze Zeit (3 bis 4 Wochen) andauert.

4. Dass die Milch das eigentliche Agens ist, welches dem säugenden Organismus die immunisirenden Substanzen zuführt.

5. Dass diese Immunität mit der Dauer der Säugung wächst.

6. Dass dieselbe eine passive ist und zeitlich insofern begrenzt, als sie nur eine Dauer von 2 bis höchstens 3 Monaten besitzt.

Kurze Zeit, nachdem diese Arbeit bekannt geworden war, begannen andere Autoren ähnliche Untersuchungen, die sich eng an den Arbeitsplan, wie er in der erwähnten Veröffentlichung klar vorgezeichnet war, anlehnten, wobei diese Autoren die ihren Arbeiten zu Grunde liegende Originaluntersuchung Ehrlich's vollkommen mit Stillschweigen übergingen.

Es interessiren uns hier besonders die Arbeiten, welche einerseits von Charrin und Gley,[1] sowie von Tizzoni und seinen Mitarbeitern Centanni und Cattani[2] veröffentlicht wurden. Tizzoni und Centanni haben dann allerdings auf eine Reclamation Ehrlich's[3] hin in ihrer zweiten Arbeit sich ihrer Vergesslichkeit erinnert.

Nachfolgende Untersuchungen, die bereits seit längerer Zeit (Ende 93) abgeschlossen sind, wurden theils aus äusseren Gründen nicht veröffentlicht, theils deshalb, weil wir auf die definitiven Resultate der von Tizzoni und Centanni bereits in Nr. 3 des XIII. Bandes des Centralblattes für Bakteriologie angekündigten Arbeit von Tizzoni und Cattani über die Vererbung der Immunität bei Tetanus vom Vater auf die Nachkommen warteten. Bisher leider vergeblich.

Obwohl wir von vornherein der Ansicht waren, dass die von Ehrlich beim Ricin und Abrin gefundenen Resultate vermöge der weitgehenden Analogie zwischen diesen und den Bakteriengiften ohne Weiteres auch auf den Tetanus übertragbar waren, so haben wir doch an einer überaus grossen Zahl von Versuchen den Einfluss von Vater und Mutter auf die Vererbung der Immunität beim Tetanus festzustellen gesucht.

---

[1] *Archives de Physiologie.* V. Série. T. IV. Nr. 1. — *Comptes rendus de l'académie des sciences.* 1893. Nr. 19.

[2] *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* Bd. XIII. Nr. 3. — *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 18.

[3] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 22.

Wenn nun andere Autoren, die mit zum Theil anderen Bakterien gearbeitet haben, in ihren Versuchen zu entgegengesetzten Ergebnissen gekommen sind, so steht dies mit unseren Resultaten in einem so entschiedenen Widerspruch, dass es nicht überflüssig erscheint, etwas genauer auf diese Arbeiten einzugehen.

Charrin und Gley[1] gehen in ihren Untersuchungen, die sich auf die Vererbung der Pyocyaneusimmunität beim Kaninchen beziehen, ohne Weiteres von der erst noch zu beweisenden, für sie aber bereits feststehenden Annahme aus, dass der Vater seine Immunität auf die Jungen übertrage, indem sie behaupten: „On sait que le fils est à même de recevoir de son père une propriété spéciale qui le rend invulnérable aux attaques d'un microbe déterminé."

Schon die ersten von den Autoren erwähnten Versuche, in denen sowohl Männchen wie Weibchen immunisirt waren, können naturgemäss in keiner Weise zur Entscheidung der Frage von der Vererbung herangezogen werden.

Der einzige angeführte Versuch, der die mütterliche Vererbung entscheiden sollte, ist ganz unzweckmässig durchgeführt. Es wurden zu immunen Weibchen zwei normale Böcke gesetzt, und die am Leben gebliebenen drei Jungen „mit Pyocyaneuscultur" geimpft, welchem Eingriff sie nur 1 bis 2 Tage später als die Controlthiere erlagen. Einmal fehlen über die Zeit und Höhe der mütterlichen Immunität sowie über die Quantität der den Jungen injicirten Culturen jede Angaben, andererseits besteht die Möglichkeit, dass die den drei geprüften Jungen mitgegebenen mütterlichen Antikörper zur Zeit der Prüfung bereits ausgeschieden waren,[2] da wir wissen, dass die Immunität der Jungen bisweilen schon mit dem zweiten Monat schwindet.

Es lässt sich daher dieser Versuch ebenso sehr zu Gunsten der Vererbungsfähigkeit der Mutter verwerthen wie gegen dieselbe. Unbestreitbar für dieselbe würde er sprechen, wenn die Prüfung entweder früher vorgenommen wäre, oder wenn eine angenommene Immunität der drei Jungen in bestimmten Zwischenräumen von einander festgestellt wurde, sodass wenigstens eine Prüfung in die Zeit der Anwesenheit von Antikörpern im Organismus der Jungen gefallen wäre.

Bei einer weiteren, etwas grösseren Versuchsreihe[3] an acht Paaren,

---

[1] A. a. O.

[2] Die Thiere waren geboren „im Juli" (am wievielsten?) und wurden geprüft am 23. September.

[3] *Comptes rendus.* T. CXVII. Nr. 19. p. 635.

von denen nur die Männchen immunisirt waren (in Intervallen von zwei Tagen erhielten sie das erste Mal 1 ccm Cultur, die beiden anderen Male je 5 ccm Toxin), blieben die Weibchen zum Theil steril, theils abortirten sie oder brachten todte Junge zur Welt, oder letztere starben bald nach ihrer Geburt. Ein Weibchen starb wenige Tage nach dem Wurf. Nur wenige Junge (sieben, die zwei Müttern entstammten) blieben am Leben und konnten geprüft werden. Von diesen überstanden zwei die Infection, welcher die übrigen fünf sowie die Controlen erlagen. Von den sieben Weibchen, die 8 Tage vor den Jungen geprüft wurden, starben alle bis auf die zwei Mütter der geprüften sieben Jungen; von den $5^1/_2$ Monat nach der Immunisirung geprüften Männchen starben zwei.

Auf Grund dieser Versuche gelangen die Autoren zu dem Schluss, dass die immunisirten Thiere Junge werfen, „les uns vaccinés, les autres nullement vaccinés“ und dass bei den Männchen die Immunität zwar schwankend (variable) sei, bei den Weibchen hingegen „incomplète, inconstante et plus marquée chez celles qui se sont montrées fécondes“, und weiter: „Cette transmission de résistance s'opère grâce à l'accouplement et à la grossesse“.

Charrin und Gley stellen also die Behauptung auf, dass durch den immunisirten Vater die Immunität auf die Weibchen, welche von ihnen Junge gebären, übertragen werde und ziehen diese Folgerung aus dem eben besprochenen Versuch, in welchem sich die Jungen von zwei Müttern, welche die Infection überstanden, ebenfalls gegen die Impfung mit Pyocyaneus refractär zeigten. Was beweist aber in Wirklichkeit dieser Versuch? Doch wohl nichts als eine besondere individuelle Widerstandsfähigkeit dieser Mütter einer beliebigen Infection gegenüber, welche sie auch auf ihre Jungen übertragen haben, für die man aber durchaus nicht einen Immunitätszustand anzunehmen braucht. Aber selbst diese Annahme der Verfasser als richtig vorausgesetzt, so lässt sich dieselbe wohl noch auf eine andere, viel natürlichere Weise erklären. Wie wir wissen, zeigt sich bei der Syphilis oft die Mutter immun, welche ein krankes Kind von einem kranken Vater gebärt. Hier ist der Vorgang doch folgendermassen zu denken. Mit dem Sperma, nicht in demselben wird der Erreger der Syphilis auf das Ei übertragen, das Kind erkrankt und immunisirt seinerseits die Mutter. Dieselben Bedingungen sind wohl auch bei der Pyocyaneusinfection gegeben, wenn die Immunisirung wie in dem vorliegenden Falle mit Culturen vorgenommen wird. Sicher wäre dieser Weg auszuschliessen, wenn die Immunisirung der Väter nur mit den Stoffwechselproducten der Bakterien ausgeführt würde und ein positiver Beweis dann völlig einwandsfrei. Wir werden übrigens diese letztere Seite einer eingehenden Prüfung unterziehen. Bemerken wollen wir noch,

dass wir auch über einen ähnlichen Versuch beim Tetanus verfügen, der indess ein völlig negatives Resultat lieferte.[1]

Wenn also Charrin und Gley bei der Uebertragung von Immunität auf die Nachkommen die „cellule paternelle" als primum movens in Anspruch nehmen und speciell hinsichtlich der Immunisirung gegen Pyocyaneus behaupten, dass der Vater in einigen seltenen Fällen die Immunität auf die Jungen übertrage, und dass diese Uebertragung eine inconstante, sowie die Immunität der Jungen meistens eine unvollständige und unzureichende sei (le plus souvent incomplète et peu profonde), so können wir uns dieser Ansicht keineswegs anschliessen, sondern müssen die Inconstanz ihrer Ergebnisse nur in Versuchsfehlern sehen, denen diese Autoren zum Opfer gefallen sind.

Tizzoni und Centanni[2] stellten ausser ihren Versuchen über den Tetanus, auf die wir weiter unten noch zurückkommen werden, solche bei der Rabies an und wollen zu dem Ergebniss gelangt sein, dass bei dieser Krankheit die immunisirenden Eigenschaften vom Vater durch das Sperma auf die Jungen übertragen werde. Sie brachten in ihren Experimenten männliche Thiere (Kaninchen) von „hoher Immunität" gegen Rabies mit Weibchen zusammen, welche in hohem Grade gegen Tetanus immunisirt waren und erzielten in 4 unter 13 Fällen ein positives Resultat in ihrem Sinne. In diesem Versuch ist es aber als ein erheblicher Fehler zu betrachten, dass die Mütter nicht Thiere von normalem Verhalten waren, sondern in hohem Grade gegen eine andere Infectionskrankheit immunisirt waren. Wenn den Autoren daran gelegen war, völlig einwandsfreie Resultate zu liefern, so hätten sie an Stelle der gegen Tetanus hochimmunen Mütter normale, d. h. auf dem Markt gekaufte Thiere wählen müssen, um so mehr, als ja Tizzoni selbst die Meinung ausgesprochen hat, dass es für verschiedene Infectionskrankheiten eine gemeinsame Grundimmunität gebe, eine Ansicht, welche Centanni in

[1] Ein Meerschweinchen im Gewicht von 400 grm, das von einem Bocke geschwängert war, der zur Zeit der Begattung die 30000fach tödtliche Giftdosis ertragen hatte, wurde etwa 3 Wochen nach der Geburt von ausgetragenen kräftigen Jungen auf seine Immunität geprüft. Es erhielt 0·000008 grm einer Tetanussubstanz, deren absolut tödtliche Dosis 0·0000015 grm pro 100 grm Körpergewicht betrug, also 0·000002 grm auf 100 grm Gewicht und erlag dem Eingriff nach 3 Tagen, genau ebenso wie das Controlthier, dem bei gleichem Gewicht die gleiche Menge injicirt war. Wäre hier auch nur eine Andeutung von Immunität vorhanden gewesen, so hätte sich, zumal bei der nur geringgradig erhöhten Giftdosis, wenigstens eine Verzögerung des Exitus zeigen müssen.

[2] A. a. O.

seinen neueren Untersuchungen über die pyrogenen Stoffe der Bakterien[1] mit grösster Bestimmtheit aufrecht erhalten hat. Hatte man diesen Fehler aber einmal begangen, so musste man auch consequenter Weise die Mütter auf ihr Verhalten der Rabies gegenüber prüfen, um eine etwa vorhandene Widerstandskraft nachzuweisen, die entweder durch rein individuelle Factoren (stärkere, kräftigere Rasse u. dergl.) bedingt sein konnte oder aus den obigen Auseinandersetzungen zu erklären war.

Was uns jedoch besonders bewegt, zu dieser Arbeit Stellung zu nehmen, sind die Folgerungen, welche die Verfasser aus einem für die Beurtheilung dieser Fragen wohl etwas unzureichenden Materiale ziehen. Tizzoni und Centanni behaupten, dass die vom Vater auf die Jungen übertragene Immunität im Gegensatz zu der von der Mutter vererbten eine dauernde sei und stützen diese Behauptung auf folgenden Versuch: Es wurden zwei Kaninchen, welche der ersten Inoculation mit Strassenvirus widerstanden hatten, nach fünf Monaten wiederum subdural geimpft und ertrugen diesen Eingriff ohne Reaction. Hieraus zu folgern, dass die paternell übertragene Immunität eine dauernde sei, erscheint etwas kühn, während man bei einfacher Ueberlegung zu dem Schlusse gezwungen ist, dass es sich hier um nichts weiter als eine active Immunisirung gehandelt hat, welche durch die erste Inoculation bewirkt wurde.

Bei allen Versuchen, welche dazu dienen sollen, die Dauer der Immunität festzustellen, gilt der Satz „ne bis in idem"; denn durch jede überstandene Einführung von Gift gewinnt das zu prüfende Thier eine active Immunität. Will man die Dauer der Immunität an Jungen feststellen, so liegt der einzige Weg dazu darin, dass man alle Thiere derselben Eltern nacheinander in mehr oder minder grossen Zwischenräumen auf ihre Immunität hin prüft und so die zeitige Grenze für das Bestehen derselben feststellt. An ein und demselben Thier jedoch diese Dauer prüfen zu wollen, ist ein grober Versuchsfehler, dessen Ausschluss man von einem so vielseitigen Untersucher wie Tizzoni billiger Weise hätte erwarten dürfen.

Ausser diesen Versuchen bei Rabies will Tizzoni in Gemeinschaft mit Cattani für den Tetanus zu denselben Ergebnissen gelangt sein. Emery[2] giebt auf Grund persönlicher Mittheilungen Tizzoni's an, dass der Immunitätszustand der Jungen durch das Verhalten ihres Blutserums bedingt sei. Trotzdem diese Ankündigung Tizzoni's Anfang 1893 erfolgte, ist die in Aussicht gestellte Arbeit bis jetzt nirgends erschienen,

[1] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1894. Nr. 7 u. 8.
[2] *Biologisches Centralblatt.* Bd. XIII. Nr. 13 u. 14.

soweit wenigstens unsere Kenntniss der Litteratur reicht, die wir, angeregt durch die Veröffentlichung Tizzoni's in der D. M. Wochenschrift Nr. 6 dieses Jahres noch in letzter Stunde durch die Durchmusterung der italienischen Litteratur zu bereichern versucht haben.

Die Behauptung Tizzoni's, dass beim Tetanus die Immunität vom Vater durch das Sperma auf die Jungen vererbt werde, erscheint uns aus folgenden, theilweise schon weiter oben angedeuteten Gründen als nicht zu Recht bestehend.

Es haben die verschiedenartigsten Versuche nach jeder Richtung hin ergeben, dass die pflanzlichen Toxine Ricin und Abrin sich den Bakteriengiften vollkommen analog verhalten, eine Thatsache, die sich uns von Tag zu Tag in immer grösserer Klarheit und Schärfe aufdrängt und wir glauben ohne Weiteres berechtigt zu sein, auf Grund dieses Verhaltens Rückschlüsse von den bei den Pflanzentoxinen gefundenen Thatsachen auf die Bakteriengifte zu machen. Da wir nun für die Ricin- und Abrinimmunitätsvererbung den sicheren Beweis haben, dass diese nur durch die Mutter zu Stande kommt und dass ein Einfluss des Vaters dabei in keiner Weise mitspielt, müssen wir eben aus dieser Analogie den Schluss ziehen, dass dies Verhalten der Eltern auch bei der Vererbung von allen anderen Arten von Immunität ein gleiches ist.

Um diesen theoretischen Erwägungen eine beweiskräftige Stütze zu bieten, haben wir eine grosse Reihe von Versuchen beim Tetanus angestellt.

Obgleich uns eine solche Arbeit auf dem Gebiete der Diphtherie näher gelegen hätte, haben wir dieselbe unterlassen, da wir durch Mittheilung von Hrn. Stabsarzt Wernicke wussten, dass derselbe seit längerer Zeit nach dieser Richtung hin die Frage der Diphtherie schon in Angriff genommen hatte. Bei einer mündlichen Besprechung im Februar d. J. stellte sich heraus, dass die beiderseitigen Resultate in erfreulichster Weise mit einander übereinstimmten.

Bei diesen Experimenten haben wir die am meisten gegen Tetanus empfindlichen Thiere, Meerschweinchen und Mäuse benutzt. Was Tizzoni und Cattani veranlasst hat, sich ihrerseits Ratten und Kaninchen zu bedienen, ist uns einigermassen unerfindlich, da wir der Ansicht sind, dass gerade bei so präcisen Versuchen wie bei denen über Vererbung doch nur die allerempfindlichsten Thiere eine gewisse Sicherheit gewährleisten. Ein weiterer Fehler der Methode Tizzoni's und Cattani's liegt in der Anwendung von absolut schwankenden Dosen. Dass man mit Dosirungen, wie „$^1/_{10}$ und $^1/_{20}$ Tropfen einer sehr toxischen" filtrirten Tetanuscultur — woraus nicht recht ersichtlich ist, ob alle zur Ver-

wendung gelangten Mengen ein und derselben Cultur angehörten, ob und wie weit die einzelnen Dosen unter einander an Werth verschieden waren und welches die tödtliche Menge für jede einzelne Culturflüssigkeit war — nicht exact arbeiten kann, dürfte wohl allgemein zugestanden werden. Desgleichen sind die Schlüsse, welche aus solchen Versuchen gezogen werden, durchaus nicht einwandsfrei.

Um diesen nicht unerheblichen Fehler der unbestimmten und unbestimmbaren Dosen zu vermeiden, bedienten wir uns eines von Hrn. Professor Brieger uns gütigst zur Verfügung gestellten pulverförmigen Tetanustoxins, wodurch wir in den Stand gesetzt waren, jederzeit in allergenauester Weise die passenden Dosen zu wählen. Kurze Zeit, bevor wir an den einzelnen Zuchten unsere Versuche begannen, erprobten wir die Wirksamkeit der Brieger'schen Substanz, indem wir sowohl die Dosis minima letalis als auch die Dosis certe efficax (die sicher tödtliche Dosis) auf das allergenaueste einstellten. Von den hierbei gefundenen Resultaten ausgehend, konnten wir bei Beginn der einzelnen Versuche selbst uns im Voraus genaue Rechenschaft geben, welche Dosen zu einer nur krankmachenden und welche zur sicher tödtlichen Wirkung erforderlich waren, natürlich unter Abrechnung der bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen unvermeidlichen Abschwächung der Giftsubstanz, welche trotz Aufbewahrung im Exsiccator und im Dunkeln allmählich, wenn auch langsam, an Wirkungswerth einbüsst.

Um wie viel dieser gesunken, wurde an einer längeren Reihe von Controlthieren zu gleicher Zeit mit der Prüfung der Zuchten festgestellt. Durch dies Verfahren waren wir in den Stand gesetzt, erstens nicht nur schon im Voraus uns ganz nahe der Grenze zwischen Leben und Tod zu bewegen, sondern dieselbe auch zu gleicher Zeit mit den Versuchen mit absolut mathematischer Genauigkeit auf den Nullpunkt (d. h. die Dosis certe efficax) einzustellen.

Wir lassen nunmehr in Tabellenform unsere Versuche folgen, welche zum Theil Hr. Dr. Benario auszuführen die Liebenswürdigkeit hatte,[1] wofür wir ihm an dieser Stelle besten Dank sagen; möchten indess denselben noch vorausschicken, dass wir unter μ (Mikrogramm) analog dem Mikrometer den tausendsten Theil eines Milligramms, also 0·000001 Gramm verstehen, eine Bezeichnung, die uns wegen ihrer Uebersichtlichkeit, Raumersparniss und Vermeidung von Druck- und Schreibfehlern als wohl zweckmässig erscheint.

[1] Ueber die Art und Weise der Immunisirung der Versuchsthiere wird Herr Dr. Benario besonders berichten.

Tabelle I.

Meerschweinchen von immunen Vätern und normalen Müttern.

Lfd. Nr.	Gewicht grm	Alter Tage	Injicirte Menge μ	Multiplum der tödtl. Dosis	Werth des Vaters zur Zeit der Schwängerung	Ausgang	Controlen
1	170	11	1·75	1·33	Serumwerth 600 000	nach 5 Tagen †	nach 4 Tagen †
2	455	66	0·65	1·1	Serumwerth 1 000 000	nach 6 Tagen †	sehr schwer erkrankt, kommt davon
3	425	66	1·5	2·0	desgl.	n. 3 Tg. †	nach 6 Tagen †

Tabelle II.

Meerschweinchen von immunen Müttern und normalen Vätern.

Lfd. Nr.	Gewicht grm	Alter Tage	Injicirte Menge μ	Multiplum der tödtl. Dosis	Werth der Mutter zur Zeit der Conception	Ausgang	Controlen
1	225	19	0·3	1·1	übertrug die 2500fach tödtliche Dosis	keine Reaction	sehr schwer erkrankt, kommt davon
2	255	19	0·64	2·0	dieselbe Mutter	desgl.	nach 6 Tagen †
3	258	27	5	2·7	stand im Beginn der Immunisirung	keine Reaction	1fach tödtl. Dosis nach 6 Tg. †
		31	10	5·4			1·33fach tödtliche Dosis nach 4 Tagen †
		33	50	27·0			
		35	200	108·0			

Wir glauben im Allgemeinen den Tabellen nicht viel mehr hinzufügen zu sollen.

Wie aus Tabelle I ersichtlich, überstand keines der von den immunen Vätern abstammenden Thiere die tödtliche Dosis (wobei wir stets die Dosis certe efficax im Auge haben). Die 1·1fach tödtliche Menge ertrug sogar noch ein Controlthier, welches etwas widerstandsfähiger gewesen war als die anderen zu derselben Zeit geprüften Controlen. Dagegen lehrt ein Blick auf Tabelle II, dass die von immunen Müttern geborenen und gesäugten Jungen selbst auf die 108fach tödtliche Menge in keiner Weise reagirten. Sollte man der Meinung sein, dass wir mit dem Thier Nr. 3 der Tabelle II von unserem Grundsatz „ne bis in idem" abgegangen seien, so diene zur Entgegnung, dass innerhalb des kurzen Zwischenraumes von einer Prüfung zur anderen von einer Steigerung der Immunität nicht wohl die Rede sein kann. Selbst aber diese angenommen, so würde die bedeutende Höhe, welche in so relativ kurzer Frist erreicht

Tabelle III. Mäuse von immunen Vätern und normalen Müttern.

Lfd. Nr.	Gewicht grm	Alter Tage	Injicirte Menge μ	Multiplum der tödtlichen Dosis	Werth des Vaters, ertrug zur Zeit der Schwängerung die wievielfach tödtliche Dosis	Ausgang	Controlen
1	8·2	26	0·375	0·9	5000	mässig erkrankt	mässig erkrankt
2	9·2	26	0·5	1·0	5000	nach 3 Tagen †	nach 5 Tagen †
3	10·5	26	0·75	1·5	5000	desgl.	nach 4 Tagen †
4	6·0	29	0·25	1·33	12000	nach 5 Tagen †	
5	7·1	29	0·375	1·66	12000	„ 3 „ †	
6	7·2	29	0·5	2·5	12000	„ 2 „ †	nach 3—6 Tagen †
7	7·5	29	0·75	3·2	12000	„ 2 „ †	
8	7·5	29	1·0	5·0	12000	am selben Tage †	
9	6·8	30	0·33	1·3	3500	nach 3 Tagen †	
10	7·0	30	0·5	2·0	3500	„ 3 „ †	nach 2—7 Tagen †
11	7·1	30	0·66	2·67	3500	„ 3 „ †	
12	9·7	31	0·625	1·25	3300	„ 2 „ †	
13	10·5	31	1·25	2·5	3300	„ 2 „ †	nach 2 Tagen †
14	8·2	31	0·25	0·8	3300	leicht krank, Springer	leicht erkrankt
15	8·5	31	0·375	1·2	3300	mässig krank, Springer	nach 7 Tagen †
16	8·7	31	0·5	1·8	3300	nach 5 Tagen †, Springer	nach 4 Tagen †
17	9·3	31	1·0	2·6	3300	nach 2 Tagen †	nach 2 Tagen †
18	7·1	34	0·25	1·25	4000	„ 3 „ †	
19	7·9	34	0·375	1·5	4000	„ 3 „ †	
20	7·5	34	0·5	2·1	4000	„ 3 „ †	nach 3—6 Tagen †
21	8·0	34	0·75	3·0	4000	„ 2 „ †	
22	9·0	34	1·0	3·6	4000	„ 2 „ †	
23	7·4	36	0·035	0·28	2000	schwer krank, kommt davon	
24	6·6	36	0·025	0·38	2000	mässig krank, kommt davon	leicht erkrankt, kommen davon
25	8·1	36	0·05	0·6	2000	nach 7 Tagen †	
26	8·8	36	0·08	0·9	2000		

32	9·8	44	0·375	1·25	12000	„ 4 „ †	
33	10·3	44	0·5	1·66	12000	„ 3 „ †	nach 3—6 Tagen †
34	10·3	44	0·75	2·5	12000	„ 2 „ †	
35	11·1	44	1·0	3·2	12000	„ 2 „ †	
36	10·8	45	0·5	1·66	12000	„ 3 „ †	nach 3 Tagen †
37	10·2	45	0·75	2·5	12000	„ 2 „ †	
38	8·2	51	0·15	0·5	900	leicht erkrankt	keine Controle
39	8·8	56	0·5	2·0	4000	nach 3 Tagen †	
40	8·3	56	0·75	2·9	4000	„ 3 „ †	nach 3 Tagen †
41	10·8	56	1·0	3·3	4000	„ 3 „ †	
42	14·0	64	0·03	0·21	1600	leicht krank, kommt davon	leicht krank
43	8·4	64	0·04	0·48	1600	mässig krank, kommt davon	leicht krank
44	9·9	64	0·06	0·6	1600	schwer krank, kommt davon	mässig krank
45	10·6	64	0·08	0·75	1600	nach 8 Tagen †	mittelschwer erkrankt
46	10·9	64	0·1	0·92	1600	„ 7 „ †	schwer erkrankt
47	10·9	64	0·15	1·37	1600	„ 3 „ †	nach 6 Tagen †
48	11·7	64	0·2	1·71	1600	„ 4 „ †	nach 4 Tagen †
49	11·2	80	0·1	0·9	4000	„ 7 „ †	schwer krank
50	12·9	80	0·2	1·55	4000	„ 5 „ †	nach 6 Tagen †
51	13·0	80	0·3	2·3	4000	„ 4 „ †	nach 4 Tagen †
52	14·4	93	0·075	0·52	4000	schwer krank, kommt davon	leicht erkrankt
53	15·9	93	0·15	0·94	4000	nach 6 Tagen †	nach 7 Tagen †
54	15·4	93	0·25	1·69	4000	„ 4 „ †	nach 5 Tagen †
55	16·1	93	0·4	2·5	4000	„ 3 „ †	nach 4 Tagen †
56	14·0	97	0·065	0·46	4000	leicht erkrankt	leicht erkrankt
57	15·0	97	0·1	0·66	4000	schwer krank, kommt davon	mittelschwer erkrankt
58	15·5	97	0·15	1·0	4000	nach 6 Tagen †	
59	16·7	97	0·2	1·2	4000	„ 6 „ †	nach 6—7 Tagen †
60	18·6	97	0·3	1·61	4000	„ 4 „ †	
61	15·5	107	0·25	1·6	4800	„ 4 „ †	
62	17·0	108	0·16	0·94	4800	„ 8 „ †	nach 7 Tagen †

Tabelle IV.

Mäuse von immunen Müttern und normalen Vätern.

Lfd. Nr.	Gewicht grm	Alter Tage	Injicirte Menge μ	Multiplum der tödtlichen Dosis	Mutter ertrug zur Zeit der Conception die wievielfach tödtliche Giftmenge	Ausgang	Controlen
1	8·0	49	0·04	0·5	400	sehr gering erkrankt	leicht erkrankt
2	8·0	49	0·06	0·75	400	Andeutung von Erkrankung	mittelschwer erkrankt
3	8·0	49	0·08	1·0	400	sehr gering	nach 7 Tagen †
4	9·0	49	0·1	1·11	400	desgl.	keine Controle, wäre n. 6—7 Tg. †
5	10·0	49	0·15	1·5	400	desgl.	nach 6 Tagen †
6	10·0	49	0·25	2·5	400	geringfügig	„ 4 „ †
7	12·5	49	0·4	3·2	400	mässig erkrankt	„ 3 „ †
8	11·9	85	0·225	0·5	750	geringfügig	keine Controle, wäre erkrankt u. davon gekommen
9	12·0	85	0·45	1·0	750	nach 6 Tagen †	nach 4 Tagen †
10	10·5	85	0·75	2·0	750	„ 5 „ †	keine Controle, wäre n. 3—4 Tg. †
11	13·0	95	0·77	1·0	500	„ 2 „ †	nach 5 Tagen †
12	13·2	95	1·15	1·5	500	„ 2 „ †	„ 4 „ †
13	13·0	95	1·54	2·0	500	„ 2 „ †	keine Controle, wäre n. 3—4 Tg. †
14	14·0	99	0·075	0·54	3200	leicht erkrankt	leicht erkrankt
15	18·0	99	0·15	0·88	3200	mittelschwer erkrankt	mittelschwer erkrankt
16	18·0	99	0·25	1·39	3200	nach 3 Tagen †	nach 6 Tagen †
17	18·0	99	0·4	2·22	3200	„ 2 „ †	„ 4 „ †

wurde, doch nur beweisen, dass eine nicht unbedeutende Grundimmunität vorhanden gewesen sein muss, denn ein normales oder nur geringgradig immunes Thier würde einer so brüsken Steigerung der Giftdosis sicher in einigen Tagen erlegen sein. Im Uebrigen sind wir gar nicht gesonnen, irgend welche besonderen Schlussfolgerungen gerade aus diesem Versuche zu ziehen.

Zu den beiden vorstehenden Tabellen III u. IV wäre nichts Wesentliches zu bemerken. Man wird finden, dass in einzelnen Zuchtprüfungen, die ja leicht aus der Verschiedenheit des Alters der Thiere zu erkennen sind, die absoluten Dosen sehr von einander abweichen, oft um das zehnfache differiren. Der Grund dafür liegt in der verschiedengradigen Wirksamkeit der uns von Hrn. Prof. Brieger zur Verfügung gestellten Substanzen.

Tabelle III zeigt uns, dass alle Thiere, welche mehr als die absolut tödtliche Dosis erhalten haben, ausnahmslos zu Grunde gegangen sind wie die Controlen; ja in drei Fällen (Nr. 25, 45 und 49) sind letztere noch am Leben geblieben, während die Jungen der Dosis erlagen. Die einzige Ausnahme bildet Nr. 15, welche auf die Einverleibung der 1·2fach tödtlichen Menge nur mit einer mässig schweren Erkrankung reagirte, während das Controlthier nach 7 Tagen starb. Wie aber schon in der Tabelle angegeben, war dieses Thier ein sogenannter Springer, eine Raçe, die sich als ganz besonders widerstandsfähig Infectionen gegenüber beweist. Leider stand uns zu der damaligen Zeit unter den Controlthieren ein gleiches Exemplar nicht zur Verfügung.

Aus Tabelle IV ersehen wir dagegen Folgendes: Von den 49 Tage alten Jungen (Nr. 1 bis 7) immuner Mütter wird die 3·2fach tödtliche Dosis ertragen unter mässiger Erkrankung, während das Controlthier nach 3 Tagen, also acut, erliegt. In den anderen Fällen (Nr. 8 bis 17) zeigt sich durchaus keine Abweichung von dem Verhalten normaler Mäuse (d. h. von nicht immunen Müttern geborenen). Es sind eben hier die von der Mutter mitgegebenen Antikörper bereits zur Zeit der Prüfung ausgeschieden, was mitunter am Ende des zweiten, sicher aber am Ende des dritten Monats der Fall ist, wie wir aus den Ricin- und Abrinversuchen wissen.

Wir halten uns durch den Ausfall unserer Versuche für berechtigt, noch einmal zu betonen:

1. Es giebt auch beim Tetanus keine vom Vater übertragene Immunität.

2. Nur die Mutter ist im Stande, eine solche zu übertragen.

3. Diese Immunität erlischt mit dem Ende des zweiten, sicher nach dem dritten Monat.

Wir halten unsere Untersuchungen über die Vererbung der Immunität indessen hiermit noch nicht für abgeschlossen, sondern setzen dieselben noch fort an Pyocyaneus und Rauschbrand. Letzterer bietet dadurch ein erhöhtes Interesse, als es hier zur Immunisirung nicht wie bei den anderen erwähnten Krankheiten einer Steigerung bedarf, sondern weil eine einmalige überstandene Infection einen dauernden Schutz verleiht.

Somit wäre auch die Analogie mit einer menschlichen Immunität, die doch auch nur durch eine einmalige Infection zu Stande kommt, eine vollständige, und es wird dabei in unwiderleglicher Weise der Einfluss des Vaters festgestellt werden können, ganz unabhängig von dem etwaigen Einwurf, dass nur ein Vater, der eine beträchtliche Immunität besitzt, eine solche auf seine Jungen übertragen könne. Ueber diese Versuche werden wir seiner Zeit berichten.

Bakteriologische Untersuchungen über die Choleraepidemie in Livorno in den Monaten September und October 1893.[1]

Von

Dr. **Camillo Terni** und Dr. **Peter Pellegrini**,
Assistenten am hygienischen Institute der Königl. Universität zu Pisa.

Die Choleraepidemieen der letzten Jahre haben von Neuem die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Biologie des Koch'schen Kommabacillus gelenkt und Fragen angeregt, welche vorher vernachlässigt oder kaum berücksichtigt wurden.

Gegen die Ansicht Koch's, welche noch von R. Pfeiffer, Wassermann, Gaffky und anderen getheilt wird, dass nämlich der Choleravibrio immer gleichartig sei, stellte Douglas Cunningham[2] die Lehre auf, dass verschiedene Arten von Vibrionen Erreger der Cholera wären. Er stützte sich dabei auf einige biologische und morphologische Verschiedenheiten, welche bei den von Cholerakranken in Indien isolirten Culturen beobachtet sein sollten. In verschiedenen Epidemieen, die bis jetzt in bakteriologischer Hinsicht studirt wurden, scheinen die gefundenen Choleravibrionen zwar zuweilen etwas von der von Koch beschriebenen ursprünglichen Form abzuweichen, wodurch die Behauptungen Cunningham's, die jetzt auch von Gruber und Wiener,[3] Metschnikoff,[4] Nencki,[5] Liebreich,[6] Gruber[7] und von anderen Forschern getheilt

[1] Eingegangen am 12. Juni 1894.

[2] *Archiv für Hygiene.* Bd. XLVI. S. 45.

[3] *Ebenda.* Bd. XIV. S. 254.

[4] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1893. Nr. 5.

[5] *Archives des sciences biol. publ. par l'Inst. impér. de méd. expér. à St. Pétersbourg.* T. II. Nr. 1.

[6] *Berliner klinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 28.

[7] *Archiv für Hygiene.* Bd. XX. S. 123.

werden, eine Bestätigung zu finden scheinen. Jedoch könnten mit Ausnahme vielleicht des von Pasquale[1] isolirten Vibrio aus Massauah-Ghinda, welcher nach den Untersuchungen von Vincenzi,[2] Sclavo[3] und Sieber[4] auffälligere Verschiedenheiten in morphologischen und biologischen Eigenschaften zeigt, alle anderen Vibrionen für Abarten desselben Typus gehalten werden, deren Entstehung von besonderen Einflüssen der Umgebung bedingt würde.

Durch die Untersuchungen von Friedrichs[5] und Podwyssozki[6] ist bekannt, wie gross der Einfluss ist, den die Reaction des Nährbodens auf die Morphologie des Cholerakeimes ausübt.

Wie man aber auch immer diese culturellen und morphologischen Verschiedenheiten ansehen will; es steht fest, dass im Darm der Cholerakranken ein Kommabacillus vorhanden ist, der besondere Merkmale aufweist, sowohl in Bezug auf die Entwickelung in Gelatine und auf die Erzeugung des Indols und der salpetrigen Säure in Peptonculturen, wie auch auf die pathogene Wirkung bei Meerschweinchen. Wie sehr auch die von den Cholerakranken isolirten Vibrionen morphologisch und biologisch untereinander verschieden sind, bewahren sie doch immer innerhalb der Grenzen der Varietät die oben erwähnten allgemeinen Merkmale, worauf Koch[7] bei der bakteriologischen Diagnose des Choleravibrio besonders die Aufmerksamkeit gelenkt wissen will. Auch der Vibrio von Massauah-Ghinda, welcher die grössten Verschiedenheiten gegenüber den anderen Vibrionen aufweist, besitzt dessen ungeachtet Merkmale, welche es dem von Koch beschriebenen Typus anreihen; und Pasquale, der es zuerst untersuchte, hielt diese Verschiedenheiten, obgleich er sie hervorhob, nicht für so bedeutend, um den Vibrio als eine neue Art zu betrachten.[8]

Die morphologischen Merkmale der Vibrionen sind sehr verschieden je nach den verschiedenen Cultursubstraten. Wenn man die mikroskopischen Präparate eines und desselben Vibrio, der jedoch unter verschiedenen Bedingungen gewachsen ist, vergleicht, so ergeben sich sofort merkenswerthe Unterschiede in der Krümmung und in der Grösse der einzelnen Bakterien. Um daher die morphologischen Unterschiede der in ver-

---

[1] *Giornale medico del R. Esercito e della R. marina.* 1891.

[2] *Arch. per le sc. mediche.* 1892. Nr. 3.

[3] *Rivista d'Igiene e Sanità publica.* 1892. Nr. 4.

[4] *Arch. des scien. biol. publ. par l'Institut impér. de méd. expér. à St. Pétersbourg.* T. II. Nr. 2.

[5] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV. S. 319.

[6] *Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie.* 1893. Nr. 17.

[7] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV. S. 319.

[8] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 49.

schiedenen Epidemieen isolirten Vibrionen genau zu bestimmen, muss man die Präparate von in gleicher Weise entwickelten Culturen vergleichen. Am besten zeigen sie sich in Klatschpräparaten von Gelatineplatten. Auf diese Weise treten sogleich die bedeutenden Unterschiede hervor, welche z. B. den Vibrio von Cochinchina von demjenigen aus Massauah-Ghinda und vom Koch'schen trennen. Alle anderen beschriebenen Vibrionen (Nanterre, Wien etc.) nähern sich immer mehr dem Koch'schen. Der Vibrio aus Cochinchina ist sehr viel länger und dicker; derjenige von Massauah hat eine kaum angedeutete Krümmung und ist kürzer und dicker als der Koch'sche, der sich immer durch die ausserordentliche Zartheit seines Körpers und durch die Eleganz der Krümmung und der Kommaform auszeichnet.

Die grössten Schwierigkeiten treten aber auf, wenn man den Choleravibrio ausserhalb des menschlichen Körpers und besonders im Wasser erkennen will. Eine Anzahl Forscher hat in mehr oder weniger verunreinigtem Wasser der Flussläufe vermittelst der Koch'schen Peptonmethode dem Choleravibrio sehr ähnliche, wenn nicht mit demselben ganz identische Keime nachgewiesen. Zwar sind einige dieser Keime, wie z. B. Günther's[1] Vibrio aquatilis, gemeine Saprophyten gleich dem Deneke'schen Vibrio; allein andere wie die von Fränkel,[2] Weibel,[3] Bujwid,[4] Russel,[5] Löffler,[6] Kiessling,[7] Dunbar[8] beschriebenen Typen könnten, weil sie in von Cholera heimgesuchten Localitäten isolirt wurden, und weil ihre Merkmale sie mehr dem von Koch beschriebenen Typus nähern, schon eher als Varietäten der Choleravibrionen betrachtet werden, erzeugt durch den Einfluss saprophytischen Lebens, wie dies auch Fokker[9] annimmt für den von ihm im Meerwasser in cholerafreier Gegend gefundenen Kommabacillus.

Nach Fokker isolirten andere Forscher aus dem Wasser verschiedener Localitäten, wo keine Cholera herrschte, Keime, welche in allen bis jetzt bekannten Merkmalen dem Choleravibrio ähnlich waren. Dadurch wurde nicht nur die Grundlage zur bakteriologischen Diagnose der Cholera erschüttert, sondern auch die Lehre über den exotischen Ursprung dieser

---

[1] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 49.
[2] *Ebenda.* 1892. Nr. 41.
[3] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1893. Nr. 4.
[4] *Ebenda.* 1893. Nr. 4.
[5] *Diese Zeitschrift.* Bd. XI. S. 198.
[6] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIII. S. 384.
[7] *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1893. Bd. VIII.
[8] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 33.
[9] *Ebenda.* 1893. Nr. 7.

Krankheit. Neisser[1] fand z. B. im Wasser der Spree einen Vibrio, der vom Cholerabacillus nur durch unbedeutende morphologische und Culturmerkmale abweicht. Bonhoff[2] fand bei der bakteriologischen Untersuchung eines aus Stolp in Pommern zur Prüfung eingesandten Wassers neben zahllosen anderen Bakterienarten — in 1 ccm des Wassers fanden sich 8000 Keime — zwei Kommabacillenarten, welche mit dem Koch'schen Vibrio verwechselt werden können. Später isolirte Blachstein[3] aus dem Wasser der Seine einen Vibrio, welcher, obwohl etwas verschieden vom Koch'schen Choleravibrio, dennoch ungefähr die nämlichen Merkmale besass wie derjenige, welchen Netter[4] im Jahre 1892 bei einigen Cholerafällen in Courbevoie isolirte. Sanarelli[5] entdeckte in der Folge in einigen Stellen der Seine, wo das Wasser am meisten verunreinigt war, sowie im Wasser zu Versailles und in den Flüssigkeiten der Kloaken von Paris 32 Vibrionen mit Merkmalen, die mehr oder weniger dem Koch'schen Kommabacillus ähnlich sind. Aus diesen Ergebnissen leitet er einen Beweis her zu Gunsten der Theorie von der autochthonen Entstehung der Cholera, indem er wie auch Arnould[6] annimmt, dass die im Jahre 1892 in Frankreich ausgebrochene Epidemie ihren Ursprung in der Umgegend von Paris gehabt hat.[7] Nach den vielen mehr oder weniger begründeten Vermuthungen bleibt nur noch nachzuweisen, ob diese Vibrionen als Gäste zu betrachten sind, die uns von den zahlreichen früheren nach Europa eingeschleppten Epidemieen geblieben sind, und ob sie, nachdem sie sich der neuen Umgebung angepasst haben, auch hier jene Bedingungen finden, die sich ihnen in Indien bieten, um Veranlassung zu Epidemieen zu geben. Wenn dem so wäre, müssten die Choleraepidemieen indessen viel leichter ausbrechen in derselben Weise, wie es in Indien der Fall ist.

---

[1] *Archiv für Hygiene.* Bd. XIX. S. 194.

[2] *Ebenda.* Bd. XIX. S. 248.

[3] *Annales de l'Institut Pasteur.* T. VII. p. 669.

[4] *Bulletin d. hôpitaux.* 1892.

[5] *Annales de l'Institut Pasteur.* T. VII. p. 693.

[6] *Revue d'Hygiène.* 1893. Nr. 1.

[7] Während des kürzlich in Rom stattgehabten Congresses theilte Dr. Treille, Arzt in Algier, einige Beobachtungen mit über eine dort beobachtete Choleraepidemie und verfocht ihren autochthonen Ursprung. Man begreift, wie schwer es ist, in ähnlichen Fällen die Einschleppung der Krankheit festzustellen. Keine der von Dr. Treille angeführten Gründe überzeugen uns, nicht einmal die Thatsache, dass er einen speciellen Keim isolirt hat. Der von ihm bei den Cholerakranken zu Algier gefundene Vibrio unterscheidet sich vom Koch'schen nur durch die Erzeugung grünen Pigments. So viel man aus den mikroskopischen Präparaten ersehen kann, handelt es sich wahrscheinlich um eine Symbiose des Choleravibrio mit den gewöhnlichen fluorescirenden Keimen der Excremente in nicht reinen Culturen.

Der beste Beweisgrund für die Autochthonisten besteht im Mangel ganz sicherer und bestimmter Angaben betreffs des Ursprungs einiger Epidemieen. Wenn es möglich wäre in jedem Falle und immer den Weg zu bestimmen, auf welchem die Cholera in ein Land eindringt, so wäre die Frage der Prophylaxis dieser Krankheit leichter zu lösen. Wer jedoch der Ausbreitung der Choleraepidemieen thatsächlich gefolgt ist, wird sich nur zu sehr überzeugt haben, dass häufig so verschiedene und verwickelte Ursachen mitwirken, um die aufmerksamste und sorgsamste Untersuchung irrezuführen. Wie dem auch sei, es steht fest, dass jede Epidemie sozusagen in Europa vorher angekündigt worden ist, entweder durch die Verbreitung der Cholera auf dem Landwege, von Land zu Land uns näher kommend, oder auf dem Wasserwege durch Schiffe, welche direct oder indirect Berührung gehabt hatten mit inficirten Individuen, Sachen oder Localitäten.

In den von uns angestellten Untersuchungen während der Epidemie zu Livorno fassten wir namentlich die eben erwähnten Fragen in's Auge. Vor Allem suchten wir die Merkmale des specifischen Cholerakeimes genau festzustellen, um vorkommende Verschiedenheiten in besonderen Fällen und in den verschiedenen Perioden der Epidemie zu entdecken, wie auch um diesen Keim mit den in anderen Epidemieen isolirten Vibrionen zu vergleichen, besonders vom Standpunkte der pathogenen Wirkung auf Thiere aus.

Bei diesen Untersuchungen benutzten wir zum Theil das Material, welches die Doctoren Facchini und Salmi gesammelt hatten, bevor wir berufen wurden, sie auf kurze Zeit im mikrographischen Laboratorium zu vertreten.

Die Zahl der untersuchten Fälle beläuft sich auf 22. Bei allen wurde derselbe Vibrio gefunden, welcher allerdings einige geringe Verschiedenheiten von dem Koch'schen Typus aufzuweisen scheint.

Während der Epidemie haben wir oft die bakteriologische Analyse des Trinkwassers vorgenommen und verdächtiges Wasser besonderen Untersuchungen unterworfen, um gegebenen Falles das Vorhandensein von Cholerabacillen festzustellen. Bei diesen Arbeiten haben wir der von Poniklo[1] empfohlenen Methode den Vorzug gegeben, indem wir bis zu 1 und 2 Liter Wasser benutzten, worin Pepton und Salz in den gewöhnlichen Verhältnissen aufgelöst waren, worauf die Gefässe mittels Ofens einer Wärme von 37° ausgesetzt wurden. Das Ergebniss war stets negativ, ausgenommen am 13. October bei der Untersuchung einiger Proben

[1] *Wiener klinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 4.

Trinkwassers des Stadtviertels Venezia,[1] wo plötzlich eine explosionsartige Ausbreitung der Krankheit erfolgte. Die Culturen zeigten einen Vibrio, der ganz die nämlichen Merkmale aufwies wie die Choleravibrionen, welche seit den ersten Fällen aus den Excrementen der Kranken isolirt worden waren. Auch auf Grund anderer epidemiologischer Daten war hier die Explosion der directen Verunreinigung des Trinkwassers durch Cholerakeime zuzuschreiben.

In allen anderen zahlreichen Untersuchungen haben wir nie irgend einen choleraähnlichen Vibrio isoliren können, weder aus dem stark verunreinigten Wasser der schiffbaren Canäle, welche das Stadtviertel Venezia und andere Stadttheile durchkreuzen, noch aus den in der Nähe der Mündung der Kloaken gesammelten Proben.

Wir haben schon gesagt, dass zwischen den aus dem Wasser und den aus Excrementen isolirten Culturen kein Unterschied zu existiren schien. In den gefärbten Präparaten zeigen die Bacillen eine kaum merkbare Krümmung, sie sind vielleicht etwas kürzer und dicker als der zuerst von Koch beschriebene Typus; auch in flüssigen Culturen vereinigen sie sich selten in Spiralform. Sie nehmen eine deutliche Spiralform an in Bouillon, wenn Alkohol (1 bis 2 Tropfen absoluter Alkohol in 10 ccm) hinzugegossen wird. Die Entwickelung der Stichculturen in Gelatine geht sehr rasch vor sich mit Verflüssigung in Trichterform ohne irgend ein besonderes Kennzeichen. In Plattenculturen haben die Colonieen ein braunes Aussehen, sehr ähnlich denen des Deneke'schen Bacillus. Wie diese dehnen sie sich in den Vertiefungen der flüssig gemachten Gelatine rasch aus und zeigen an der Peripherie eine wurmförmige Ausbreitung. Die Entwickelung in Bouillon mit Hydrocarbonat-

[1] Man glaubte, die Epidemie wäre fast in der ganzen Stadt zu Ende, als im Stadtviertel Venezia am 13. October 7 Fälle mit 5 Todten und am folgenden Tage 47 Fälle mit 38 Todten vorkamen. Da an demselben Tage der Zweig der Wasserleitung abgeschnitten wurde, in dem bei der bakteriologischen Untersuchung die Gegenwart der Vibrionen festgestellt war, so zeigte darauf die Epidemie folgenden Verlauf:

	Angezeigte Fälle	Todesfälle		Angezeigte Fälle	Todesfälle
15. October . . .	26	8	20. October . . .	3	1
16. „ . . .	15	4	21. „ . . .	5	2
17. „ . . .	7	2	22. „ . . .	1	0
18. „ . . .	7	2	23. „ . . .	0	0
19. „ . . .	5	1			

Es wurde nachher nachgewiesen, dass das Leitungsrohr an verschiedenen Stellen zerbrochen war, so dass eine Infiltration leicht stattfinden konnte. (Dr. Lutrario, Relazione sull' epidemia colerica del 1893 in Livorno. *Tipografia del Muncicipio di Livorno.* 1894.)

substanzen (Traubenzucker, Levulose, Milch- und Rohrzucker) und der Säuregrad lassen keine Unterschiede erkennen. Das Choleraroth (die Reaction von Bujwid) tritt normal und constant auf Zusatz von Schwefelsäure in Peptoncultur ein. Die intraperitonealen Injectionen bei Meerschweinchen geben positive Resultate bei Dosen von $^1/_4$ einer 24stündigen Agar-Cultur, verdünnt in 1 ccm sterilem Wasser. Durch successive Uebertragungen von Thier zu Thier nach der Haffkine'schen Methode,[1] erzielten wir sehr giftige Culturen, die auch vom subcutanen Gewebe aus wirkten, wenn wir grosse Dosen anwandten; doch können wir aus verschiedenen Gründen, die wir in der Folge anführen werden, nicht behaupten, dass dadurch eine Allgemeininfection des Thieres entstehe.

Die Virulenz erhielt sich noch über 60 Tage bei gewöhnlicher Fortzüchtung der Culturen, und auch heute noch (nach 4 Monaten) erhält sich die Virulenz bei subcutanen Einspritzungen grosser Mengen, während die giftige Wirkung bei Einspritzungen in die Bauchhöhle sehr abgenommen hat. Bei Einspritzungen von $^1/_2$ einer 48stündigen Agar-Cultur oder einer Cultur in Gelatine, wenn diese halbflüssig ist, erzeugt man bei Meerschweinchen örtliches Oedem und örtliche Gangräne mit Bildung einer breiten Ulceration mit trockenem Grunde und speckartigen Rändern, worauf nach 10 bis 12 Tagen wegen Complicationen oder Abzehrung oft der Tod des Thieres folgt. Es zeigen sich immer Vibrionen an der Stelle der Impfung auch nach einem so langen Zeitraume; aber selten kann man dieselben im Blute und in den Organen finden. Durch die Uebertragung von Thier zu Thier werden die Vibrionen kräftiger. Man sieht viel grössere Bacillen in den Culturen, welche aus Eiter gezüchtet wurden.

Obwohl die Meinung herrscht, dass die Virulenz der Keime beim Abnehmen der Epidemie sich erschöpfe, und dass sie bei milderen Fällen eine geringere sei, so ergiebt sich dies doch nicht aus unseren Untersuchungen, welche wir mit Culturen gemacht haben, die in Zwischenräumen von 5 bis 10 Tagen während der Dauer der Epidemie isolirt wurden, sowohl von den schwersten Fällen wie von denjenigen, auf welche Genesung folgte.

Um diese Thatsache besser zu bestätigen, untersuchten wir einige Kranke während ihres acuten Stadiums sowie während ihrer Reconvalescenz, bis es uns gelang den Cholerakeim aus ihren Excrementen zu isoliren. Bei einem Kranken entdeckten wir ihn noch 21 Tage nach dem Beginn der Krankheit, zu einer Zeit, als die Entleerungen schon seit mehreren Tagen wieder normale Consistenz hatten. Aber nicht einmal

[1] *British Med. Journ.* 1892.

in diesen Culturen, die aller Voraussetzung nach sehr abgeschwächt sein mussten, konnten wir bemerkenswerthe Unterschiede feststellen betreffs ihrer pathogenen Wirkung auf die Thiere im Vergleich zu anderen Culturen, isolirt von Schwerkranken, welche wenige Stunden nach dem Anfall starben.

Diese dem Anscheine nach widersprechenden Thatsachen, sowie andere Beobachtungen trieben uns, die Frage der Virulenz des Cholerabacillus mit grösserer Aufmerksamkeit zu studiren, indem wir Vergleiche anstellten zwischen den kürzlich isolirten einerseits und den in unseren Laboratorien seit lange fortgezüchteten, aus verschiedenen Epidemieen stammenden Culturen andererseits.

R. Pfeiffer[1] war der Meinung, dass die Einspritzungen von Culturen der Kommabacillen in Meerschweinchen vorwiegend toxische Wirkung hätten; Gruber[2] hingegen behauptete, es handle sich um eine wahre und wirkliche Blutinfection. Sobernheim's neueste Versuche[3] scheinen dagegen zu beweisen, dass die Einspritzungen des Kommabacillus in die Bauchhöhle der Meerschweinchen nicht als eine specifische Infection betrachtet werden dürfen, und dass die darauf folgenden Erscheinungen auch mit den verschiedensten Mikroorganismen hervorgerufen werden können.

Gegenüber solchen scheinbar widersprechenden Ansichten hielten wir es nicht für ganz nutzlos, uns mit dieser Frage zu beschäftigen.

Die zu Livorno isolirten Culturen tödten ein 350 grm schweres Meerschweinchen (innerhalb 24 Stunden) bei einer Dosis von $^1/_4$ einer 24stündigen Agar-Cultur. Allein die geringsten Dosen bei Thieren von ungefähr demselben Körpergewicht oder dieselben Dosen Thieren von grösserem Gewichte injicirt bleiben deshalb nicht ohne Wirkung.

Wenn die Dosis des Virus, bezogen auf das Gewicht des Thieres, gering ist, so werden die nach der Injection eintretenden Kranheitssymptome innerhalb weniger Stunden überstanden, allein nach 5 bis 15 Tagen erliegt das Thier mit allen Zeichen der Abzehrung den Folgen der Vergiftung. Wir erzielten dieselben Resultate auch bei Einimpfung der alten Laboratoriumsculturen, die wir für ganz inactiv hielten.

Es ergiebt sich aus unseren Untersuchungen, dass die Virulenz der Culturen der Cholera zu Livorno eine ungefähr gleiche ist, obwohl die einzelnen Culturen von Fällen herrührten, die sehr verschieden waren, sowohl in Betreff der Schwere der Krankheit, wie in Betreff der Zeitdauer.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV. S. 2.
[2] *Archiv für Hygiene.* Bd. XIV. S. 2.
[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV. S. 45.
[4] *Hygienische Rundschau.* 1893. Nr. 22.

Wir fanden dieselbe pathogene Wirkung, wenn auch eine etwas langsamer eintretende, bei den alten in verschiedenen Epidemieen isolirten Culturen. Ausserdem ergab sich, dass die Virulenz genau im Verhältniss zur Quantität der eingeimpften Cultur steht (s. Tab. I und II).

Nach den ersten Experimenten haben wir uns um die Temperatur der inoculirten Thiere nicht weiter bekümmert, da es uns nicht so wichtig erschien, uns mit Erscheinungen abzugeben, die nach intraperitonealer Einverleibung der verschiedensten Bakterien vorkommen. Die von Sanarelli[1] gegebenen Curven als Kennzeichen der Typhusinfection des Meerschweinchens bieten denselben Gang der Temperatur, wie er bei intraperitonealen Einimpfungen des Choleravibrio zu beobachten ist. Sobernheim kam zu demselben Resultat mit dem Proteus vulgaris, mit dem Bacillus prodigiosus, mit dem Finkler'schen Vibrio u. s. w. Wir haben unsere Aufmerksamkeit besonders dem bakteriologischen Ergebniss der Autopsien der Thiere gewidmet, da wir glaubten, dass dieselben uns zu einer genaueren Schätzung der Erscheinungen, die den Einspritzungen folgen, führen könnten. Von jedem gestorbenen Thiere wurden aus dem Bauchexsudat, aus den Organen und aus dem Blute Culturen in Bouillon bereitet, welche dann im Brütofen einer Wärme von 30° ausgesetzt wurden. Nach Verlauf weniger Stunden wurden Plattenculturen in Gelatine bereitet. Auf diese Weise wurde die Entwickelung der Vibrionen gefördert, auch falls sie in geringer Zahl vorhanden waren, und der Erfolg der Gelatineculturen gesichert. Das Resultat war oft gänzlich negativ, besonders in Fällen, wo das Thier lange (8 bis 10 Tage) nach der Einimpfung starb; in den übrigen Fällen gelang es uns immer, den Keim im Inhalte des Bauchraumes zu entdecken, selten aber im Blute und in den Organen, wo er stets vom Colibacillus, von Mikrokokken, den pyogenen ähnlich, von Streptokokken und von Keimen der Excremente begleitet war. Auch in jenen Fällen, in welchen der Kommabacillus sich nicht einmal in der Bauchflüssigkeit vorfand, konnten wir leicht im Blute und in den Organen das Vorhandensein der Bakterien, die dem Magendarmcanal eigenthümlich sind (Bac. coli, Micr. pyogenes, Bac. fluorescens putridus e liquefaciens, Bac. pyocyaneus) nachweisen.

Aehnliche Beobachtungen wurden bei Choleraleichen von Emmerich und Buchner,[2] Doyen,[3] Blachstein und Schubenko,[4] Lesage und

---

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.* T. VII. p. 721.
[2] *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1885. Nr. 44.
[3] *Arch. de physiol. norm. et pathol.* T. VI. p. 179.
[4] *Vratsch.* 1892. Nr. 1.

Tabelle I.

Datum der Isolirung der Cultur	Eingeimpfte Quantität in $^1/_2$ ccm Sterilwasser	Gewicht des Thieres	Temperaturen nach 1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden	5 Stunden	10 Stunden	Resultate
16. September (von der Leiche)	$^1/_{10}$ einer 24 stündigen Agarcultur	270	37·6	36·2	37·0	38·2	38·9	todt nach 5 Tagen,
		365	38·9	36·7	35·5	37·8	38·0	„ „ 12 „
		480	39·5	36·9	34·6	36·7	37·4	„ „ 22 „
		220	36·8	35·8	34·6	38·9	35·2	„ „ 48 Stunden
30. September (von der Leiche)	$^1/_{10}$ desgl.	265	39·2	37·4	35·4	36·2	37·5	todt nach 3 Tagen,
		235	36·2	34·7	34·9	35·0	38·4	„ „ 3 „
		383	35·7	35·6	35·2	34·8	39·0	„ „ 12 „
		421	40·0	37·8	35·7	36·7	38·9	„ „ 12 „
21. October (aus den Excrementen eines Reconvalescent.)	$^4/_{10}$ desgl.	376	37·8	34·2	35·0	39·2	37·8	todt nach 6 Tagen,
		350	35·9	35·2	34·8	37·8	37·6	„ „ 48 Stunden,
		390	35·9	34·3	34·3	37·6	39·1	„ „ 10 Tagen,
		210	38·4	36·1	34·2	35·3	35·0	„ „ 36 Stunden

Tabelle II.

Datum der Isolirung der Cultur	Eingeimpfte Quantität in $^1/_2$ ccm Sterilwasser	Gewicht des Thieres	Temperaturen nach 1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden	5 Stunden	10 Stunden	Resultate
16. September (von der Leiche)	$^1/_4$ einer 24 stündigen Agarcultur	286	36·2	35·5	34·2	—	—	todt nach 24 Stunden,
		325	38·3	36·8	34·0	36·0	38·2	„ „ 36 „
		200	36·0	34·3	33·5	—	—	„ „ 5 „
30. September (von der Leiche)	desgl.	197	37·4	33·6	34·0	—	—	todt nach 5 Stunden,
		460	38·9	34·7	36·0	38·2	38·0	„ „ 12 Tagen,
		225	37·0	33·5	33·5	—	—	„ „ 18 Stunden.
21. October (aus den Excrementen eines Reconvalescent.)	desgl.	380	36·4	34·5	35·2	36·9	37·5	todt nach 3 Tagen,
		355	37·2	33·9	33·8	35·2	36·0	„ „ 30 Stunden,
		405	39·7	35·0	35·6	35·9	40·0	„ „ 6 Tagen.

Tabelle III.

$^1/_4$ einer 48stündigen Agarcultur, verdünnt in $^1/_2$ ccm Sterilwasser.

	Ursprung der Culturen		Gewicht des Thieres	Gewicht der Leiche	Resultate
Isolirten Culturen in Livorno	16. September	von der Leiche	353	—	todt nach 24 Stunden
			262	—	„ „ 18 „
	20. „	aus den Excrementen eines innerhalb 24 Stunden an der Cholera Gestorbenen	400	364	„ „ 4 Tagen
			247	—	„ „ 24 „
	24. „	wie oben	340	—	„ „ 36 Stunden
			337	—	„ „ 24 „
	30. „	von der Leiche	402	—	„ „ 3 Tagen
			469	268	„ „ 8 „
	6. October	aus den Excrementen eines nach 12 Std. gestorbenen Cholerakranken	405	—	„ „ 36 Stunden
			355	—	„ „ 24 „
	10. „	wie oben nach 10 Std. gestorbenen Cholerakranken	325	—	„ „ 48 „
			296	—	„ „ 48 „
	21. „	von der Leiche	255	—	„ „ 30 „
			262	—	„ „ 24 „
	26. „	aus den Excrementen eines nach 6 Tagen gestorbenen Cholerakranken	248	—	„ „ 24 „
			236	—	„ „ 24 „
	26. „	wie oben eines Cholerakranken im Stadium der Erkaltung	405	360	„ „ 7 Tagen
			252	—	„ „ 24 Stunden
	31. „	wie oben während der Reconvalescenz nach 7 Tagen	352	—	„ „ 48 „
			377	—	„ „ 30 „
	7. November	desgl. nach 14 Tagen	250	—	„ „ 24 „
			368	—	„ „ 47 „
	15. „	desgl. nach 22 Tagen	303	—	„ „ 36 „
			322	—	„ „ 24 „
Cholera in Cocincina		—	309	254	„ „ 10 Tagen
			268	225	„ „ 15 „
„ „ Hamburg		—	452	280	„ „ 10 „
			375	207	„ „ 15 „
„ „ Massauah		—	460	275	„ „ 17 „
			410	110	„ „ 6 „
„ „ Nanterre		—	415	227	„ „ 12 „
			456	300	„ „ 10 „
„ „ Neapel		—	327	189	„ „ 8 „
			250	—	„ „ 3 „

Tabelle IV.

($^1/_4$ einer 48stündigen Agarcultur, verdünnt in $^1/_2$ ccm Sterilwasser.)

Ursprung der Culturen	Gewicht des Thieres	Gewicht der Leiche	Resultate todt nach	Bakteriologisches Ergebniss aus dem Blute und aus den Organen
Choleraepidemie in Neapel	510	397	11 Tagen	Mikrokokken.
	340	230	5 „	—
Choleraepidemie in Cocincina	570	400	16 „	—
	375	344	10 „	—
Choleraepidimie in Massauah	545	365	8 „	—
	330	250	3 „	Bac. fluorescens liqu. u. Bac. coli commune.
Choleraepidemie in Hamburg	455	320	15 „	—
	375	247	3 „	Mikrokokken u. Bac. coli comm.
Choleraepidemie in Nanterre	565	365	10 „	—
	355	244	4 „	Mikrokokken u. Bac. fluorescens liqu.
Laboratoriums Berlin (Koch)	655	405	9 „	—
	365	230	6 „	Bac. coli comm. und Bac. pyocyaneus.
Choleraepidemie in Livorno: 16. September	405	365	7 „	—
	395	368	12 Stunden	Sehr rare Vibrionen, Bac. coli comm. und Mikrokokken.
20. „	480	440	24 „	Kommabacillen u. Mikrokokken.
	360	350	15 „	Kommabac. u. fluoresc. liqu.
24. „	370	265	48 „	Kommabacillen u. Mikrokokken.
	290	277	24 „	Mikrokokken u. Bac. coli comm.
30. „	405	290	5 Tagen	—
	360	327	24 Stunden	Mikrokokken, Bac. coli comm. u. Streptokokken.
6. October	360	235	7 Tagen	Streptokokken.
	310	216	4 „	—
10. „	365	230	7 „	Mikrokokken.
	370	—	48 Stunden	Kommabacillen, Bac. pyocian. u. Streptokokken.
21. „	360	250	4 Tagen	Bac. coli comm. u. Kommabacillen sehr selten.
	300	—	10 Stunden	Kommabacillen u. Mikrokokken.
24. „	430	260	11 Tagen	—
	305	275	36 Stunden	Kommabacillen.
26. „	635	405	15 Tagen	—
	300	282	48 Stunden	Kommabacillen, Mikrokokken u. Bac. coli comm.
15. November	513	429	22 Tagen	—
	278	—	36 Stunden	Kommabacillen.

Macaigne,[1] De Rekowski[2] gemacht, welche in den Organen und im Blute gewöhnlich die dem Magendarmcanal eigenthümlichen Keime, seltener aber den Kommabacillus fanden. Bei unseren bakteriologischen Untersuchungen an 5 Leichnamen sind wir zu ähnlichen Resultaten gekommen. Nur in einem Falle fanden wir den Cholerabacillus im Blute und in den Organen zusammen mit dem Bac. coli; in den anderen vier Fällen nur den B. coli zweimal von einem Micrococcus begleitet, der alle Merkmale des M. pyogenes cereo-albus besass. Die Autopsien wurden unter den günstigsten Bedingungen in Betreff des Zustandes der Leichname gemacht, so dass wir ein postmortales Eindringen der Keime ausschliessen zu können glauben.

Wir haben noch eine andere Beobachtung gemacht, welche beweist, dass die Keime des Magendarmcanals während des schwersten Krankheitsstadiums der Cholera in den Organismus eindringen können. Eine Frau gebar während des algiden Stadiums der Cholera einen 6 Monate alten Fötus, von dem wir sofort die Autopsie machten und aus dem Blute, sowie aus den Organen Culturen bereiteten. Aus dem Meconium und aus dem Blute entwickelten sich zahlreiche Colonieen von Bac. coli und von einem Micrococcus, welcher die Gelatine verflüssigte und der noch nicht genau bestimmt ist; kein einziger Keim entwickelte sich aus den übrigen Organen. Die Nachforschung nach dem Kommabacillus blieb durchaus negativ, obgleich dazu beträchtliche Quantitäten Stoff verbraucht wurden, der in der Dunham'schen Flüssigkeit, sowie in der Schottelius'schen Bouillon aufgelöst wurde.

Der reisähnliche Stuhlgang der Mutter war sozusagen eine reine Cultur von Kommabacillen.

Meyer,[3] Knolz,[4] Buhl[5] und Straus, Roux, Nocard und Thuillier,[6] welche sich dem Studium des Cholerafötus widmeten, fanden ähnliche Veränderungen wie die, welche bei der Cholera vorkommen; Tizzoni und Cattani[7] fanden in einem Falle auch den Choleravibrio im Blute, in den Transsudaten und im Inhalt der Eingeweide eines Fötus. Unser Resultat bestätigt hingegen genau die Beobachtungen von Lustig,[8] welcher bei 7 Föten (von denen 3 von Frauen herrührten,

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.* T. VII. p. 18.

[2] *Arch. des scienc. biol. publ. par l'Inst. impér. de méd. exp. à St. Pétersbourg.* T. I. Nr. 4.

[3] *Charité-Annalen.* Bd. VII. S. 1.

[4] *Wiener medicinisches Notizenblatt.* 1854. S. 57.

[5] *Zeitschrift für rationelle Medicin.* 1855. S. 48.

[6] *Arch. de physiol. norm. et pathol.* 1884. p. 381.

[7] *Beiträge zur pathol. Anatomie und allgemeinen Pathologie.* Bd. VII. S. 191.

[8] *Studi sul colera asiatica.* (Trieste. Tip. Morterra e Compo. 1887.)

deren Entbindung während des Choleranfalls stattfand) weder die charakteristischen pathologisch-anatomischen Symptome, noch die Gegenwart des Kommabacillen entdeckte.

Es erhellt aus allen diesen Beobachtungen am Menschen und aus den Experimenten an Thieren, dass sich während der pathogenen Wirkung der Choleravibrionen, welche sehr selten im Blute und in den Organen vorkommen, sehr häufig andere Keime in den Organismus eindrängen. Lesage und Macaigne betrachten das sogenannte Choleratyphoid als eine secundäre Infection mit dem Bac. coli und anderen in den Organismus eingedrungenen Keimen. Allein auf Grund der angestellten Thierversuche können wir diese Meinung nicht bestätigen und noch weniger die übrigens von Niemand acceptirte von Blachstein und Zumft,[1] welche behaupten, die Cholera sei das Resultat einer gleichzeitigen Infection mit verschiedenen Keimen, unter denen der Kommabacillus die Hauptrolle spielt. Im Gegentheil, aus unseren Untersuchungen geht weder hervor, dass die anderen im Blute und in den Organen vorgefundenen Bacillen zahlreich vorhanden waren, noch, dass sie einen ausgesprochenen Grad von Virulenz zeigten, wenn sie in reiner Cultur in Thiere eingeimpft wurden. Die Culturen von Bac. coli, isolirt von Choleraleichen, und von Thieren, denen der Cholerabacillus inoculirt worden war, zeigten eine Verminderung der Virulenz, im Vergleich zu den neuerlich aus den normalen Excrementen isolirten Culturen. Dasselbe fanden wir bei den Pyogenes-Mikrokokken und dem Bac. pyocyaneus, deren Culturen so wirkungslos waren, dass sie den Meerschweinchen und Kaninchen sogar in aussergewöhnlich starker Dosis (bei intraperitonealer Impfung von 3—5 ccm einer 48stündigen Cultur) nicht schadeten.

In Folge dieser Untersuchungen sind wir versucht, zu glauben, dass ein der pathogenen Wirkung des Choleravibrio unterworfener Organismus kein günstiges Feld ist für die Entwickelung der ansteckenden Keime, welche in denselben eingedrungen sind. Der Cholerabacillus, aus dem Blute isolirt, zeigt keine Vermehrung seiner pathogenen Kraft, und was die anderen in den Organismus der Cholerakranken eingedrungenen Keime betrifft, so müssen wir annehmen, dass hier eine Verminderung der Virulenz stattfindet. Nicht einmal bei successiven Uebertragungen auf Meerschweinchen von dem Blute entnommenen Choleraculturen haben wir bei intraperitonealen Einspritzungen eine Zunahme der Virulenz entdeckt. Und bei subcutanen Einspritzungen bleibt das Resultat stets negativ, wenn man nicht ein grosses Quantum Virus inoculirt, wodurch der Versuch seinen Werth verliert.

[1] *Arch. des sc. biol. publ. par l'Inst. impér. de méd. expér. à St. Pétersbourg.* T. II. Nr. 1.

Laut Metschnikoff würden die Phagocyten bei der Cholera mehr als die bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutserums, auf welche sich neuerdings Klemperer[1] beruft, einen entscheidenden Einfluss im Kampfe gegen das Eindringen der Keime haben. Doch kann man einen besonderen Einfluss des Blutserums nicht ganz in Abrede stellen, der vielleicht von den geheimen Giften der Keime selbst abhängt, wodurch es ihrer Entwickelung im Blute und in den Geweben weniger günstig wird, während die vernichtende Wirkung der Phagocyten erleichtert und beschleunigt wird.

Die von uns erzielten Resultate mittels intraperitonealer Impfung mit den verschiedensten Culturen, sprechen zu Gunsten einer giftigen Wirkung der Keime, und der einleuchtendste Beweis hierfür ist, dass die Thiere erst lange nach der Impfung starben und zwar nach dem gänzlichen Verschwinden des Virus aus dem Organismus.

Auch Rolando und Inghilleri[2] kamen bei ihren Untersuchungen über die Cholera zu Massauah-Ghinda zu demselben Schluss; sie behaupteten, dass die Verbreitung der Keime in die Organe und in's Blut nach dem Tode stattfinde in Folge der Beweglichkeit der Vibrionen. Allein eine solche Hypothese entspricht den Thatsachen nicht. Wenn man von einer solchen Ansicht ausgeht, so ist es nicht möglich zu erklären, auf welche Weise der Vibrio Massauah-Ghinda leichter in den Organismus eindringen soll als die typischen Choleravibrionen. Auch haben wir nicht beobachten können, dass es leichter ist, den Choleravibrio im Blut und in den Organen anzutreffen, wenn man die Autopsie des Thieres, auch wenn er in angemessenen Temperaturbedingungen aufbewahrt wird, verzögert.

Gewiss müssen hier andere Umstände mitwirken, worunter die Erkaltung, welche laut Bouchard's Untersuchungen das Eindringen der Keime in den Organismus erleichtern kann, nicht unberücksichtigt zu lassen ist.

Bei der Cholera der Menschen und Thiere zeigt sich immer eine Abnahme der Temperatur, welche im Verhältniss zu der giftigen Wirkung der Culturen steht. Die Gegenwart des Choleravibrio und anderer nicht specifischen Keime, die leichter in den Geweben und im Blute derjenigen vorkommen, die an der Cholera starben, darf nicht als eine eigentliche Blutinfection und die Ursache der schwereren Erkrankung, sondern als eine Folge der Vergiftung betrachtet werden. Und in der That werden dieselben Resultate erzielt durch Einimpfung der Producte der Culturen

[1] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1892. Nr. 789.
[2] *Rivista d'Igiene e Sanità Publica.* 1893. Nr. 16—17.

des Cholerabacillus und der Proteïnkörper. Es muss hier auch bemerkt werden, dass die intraperitonealen Impfungen mit genauester Beobachtung aller Regeln ausgeführt wurden, um jede Verletzung oder Misshandlung des Darmes zu vermeiden.

Die erwähnten Beobachtungen und Untersuchungen führen uns zu folgenden Schlüssen:

1. Der in der Epidemie zu Livorno isolirte Kommabacillus zeigt einige geringe Abweichungen von dem von R. Koch beschriebenen Typus; allein diese Differenzen sind nicht derartig, um ihn als eine Varietät für sich zu betrachten. In 22 Fällen wurden immer positive Resultate erzielt, indem Keime isolirt wurden, die in morphologischer und cultureller Hinsicht identisch und mit gleicher Virulenz begabt waren.

2. Wir haben keine Verschiedenheit in Betreff der Virulenz bei Thieren wahrgenommen, sei es, dass die Culturen von sehr schweren Cholerafällen herrührten, sei es von solchen, auf welche die Genesung folgte, sei es, dass sie während der Periode der Reconvalescenz isolirt wurden. Die pathogene Wirkung der Culturen hängt ganz von der Quantität des Virus und vom Gewichte des Thieres ab.

3. Die intraperitoneale Impfung des Koch'schen Kommabacillus bei Meerschweinchen wird stets von Zeichen der Vergiftung begleitet, sogar bei Anwendung alter Culturen, welche in verschiedenen Epidemieen isolirt wurden.

4. Im Organismus der an der Cholera leidenden Menschen und Thiere (Meerschweinchen) zeigen sich oft die dem Magendarmcanal eigenthümlichen Keime, seltener aber der Choleravibrio.

5. Das zufällige Eindringen dieser Keime in den Organismus eines Cholerakranken wird durch die giftige Wirkung des Choleravibrio begünstigt und kann folglich nicht als eine eigentliche Blutinfection betrachtet werden.

6. Die aus dem Blute der Choleraleichen isolirten Mikroorganismen verrathen keine grössere pathogene Wirkung, sondern im Gegentheil eine Verminderung der Virulenz.

7. In einem während des Choleraanfalles ausgeworfenen Fötus wurde der Choleravibrio nicht entdeckt, wohl aber der Bac. coli und ein Mikrococcus im Blute und im Inhalt der Eingeweide.

Das grösste Interesse bieten uns vom epidemiologischen Standpunkte aus die bakteriologischen Resultate der Reconvalescenzfälle, bei welchen die Gegenwart des Choleravibrio bis zum 10. Tage (bei 6 Fällen), bis zum 21. Tage (1 Fall) nach dem Anfalle erwiesen wurde. Unsere Beobachtungen stimmen mit denen von Fränkel[1] überein, der den Choleravibrio in einem am 18. Tage der Krankheit secirten Falle fand. Metschnikoff,[2] in einem Experimental-Cholerafall beim Menschen, isolirte ihn bis zum 17. Tage, und in den Auto-Experimenten von Emmerich und Pettenkofer wurde der Kommabacillus in den Excrementen noch nach 12 bis 19 Tagen gefunden.

Zur grösseren Klarheit weisen wir noch besonders auf die Verschiedenheit zwischen diesen Beobachtungen und denen von Uffelmann,[3] Gruber,[4] Schultz,[5] Karlinski,[6] Gaffky,[7] Savcenco,[8] Vlaieff[9] hin, welche untersuchten, wie lange der Cholerabacillus in den Excrementen ausserhalb des Darmes lebt, wobei andere Ursachen (Sauerstoff, Temperatur, Licht u. s. w.) neben dem Kampf um's Dasein mit anderen Keimen mitwirkten, um die Lebensbedingungen und die Virulenz des Cholerabacillus zu modificiren. Unsere Beobachtungen beziehen sich auf Culturen, welche aus ganz frischen Excrementen isolirt wurden, als letztere noch keinem äusseren Einfluss ausgesetzt waren. Metschnikoff entdeckte in seinen Untersuchungen der Experimentalcholera eine Verminderung der Virulenz der Keime in Fällen, wo der Kranke wieder gesund wurde; dies ergiebt sich jedoch nicht aus unseren Beobachtungen der von Reconvalescenten echter Cholera isolirten Keime, so dass wir daraus schliessen müssen, der Cholerabacillus, so lange er im Darme lebt, verliert seine Virulenz nicht, wenn er in Thiere (Meerschweinchen) eingeimpft wird. Wenn die Annahme richtig ist, dass die pathogene Wirkung des Choleravibrio bei den Meerschweinchen gewissermassen als ein Zeichen seiner Virulenz im Menschen betrachtet werden darf, so muss man zugeben, dass bei Genesung der menschlichen Cholera die Keime nicht allmählich schwächer werden, sondern, dass andere Bedingungen im Organismus eintreten, welche fähig sind, die

---

[1] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 7.
[2] *Annales de l'Institut Pasteur.* T. VII. p. 562.
[3] *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* 1889. Nr. 15.
[4] *Wiener medicinische Wochenschrift.* 1887. Nr. 7—8.
[5] *Vratsch.* 1892. Nr. 50.
[6] *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* 1890. Nr. 2.
[7] Referate Wiesbadens Congresse. April 1893.
[8] *Vratsch.* 1893. Nr. 1.
[9] *Ebenda.* 1893. Nr. 39.

pathogene Wirkung der Keime auf diesen Organismus selbst zu paralysiren. Unsere Resultate sind für die Maassregeln der Prophylaxis von grosser Wichtigkeit, denn sie zeigen klar eine andere sehr wichtige Art der Verbreitung des Cholerakeimes, während er sich noch in der Periode seiner Virulenz befindet.

Im Allgemeinen wird die Desinfection der Excremente von Cholerareconvalescenten vernachlässigt, wenn die Farbe und die Consistenz derselben wieder normal werden. Man entlässt auch die Genesenden aus den Spitälern,[1] ohne Vorsichtsmaasregeln bezüglich ihres Stuhlganges zu treffen, obwohl er noch die Ursache zur Verbreitung lebender Cholerakeime sein kann. Bei unseren letzten Untersuchungen haben wir die Excremente dreier Reconvalescenten gesammelt, nachdem sie in ihre Häuser zurückgekehrt waren und bei einem derselben gelang es uns den Koch'schen Kommabacillus noch am 21. Tage nach der Erkrankung zu isoliren.

Diese Beobachtungen bieten überdies einen neuen und positiven Ausgangspunkt, um viele Facten der Epidemieen aufzuklären, die bisher dunkel geblieben sind, da es schwer zu erklären ist, wie manchmal eine Epidemie erst lange Zeit nach dem ersten verdächtigen Falle ausbricht, während alle bisher festgestellten Kenntnisse über die Biologie des Kommabacillus seine geringe Widerstandskraft beweisen, wenn er den Einflüssen der Umgebung ausgesetzt ist.

---

[1] Im Durchschnitt blieb jeder Cholerakranke, der wieder gesund wurde, im Lazareth zu Livorno 10·89 Tage. In Mailand während der Epidemie 1854 blieb jeder Kranke im Durchschnitt 13·17 Tage (*Il Cholera-Morbus in Milano nell' anno 1854 etc.*, Milano, coi tipi di Giacomo Pirola, 1855, p. 46).

[Istituto d'Igiene sperimentale della R. Università di Roma.]

Ueber die Enzyme.

Vergleichende Studie.

Von

Dr. **Claudio Fermi**, Assistent. und Dr. **Leone Pernossi.**

Obwohl man die Enzyme vielfach studirte, blieb dessenungeachtet noch sehr viel bezüglich der Eigenthümlichkeiten derselben zu thun, und sodann geradezu alles, um über ihre chemische Natur in's Klare zu kommen.

Da wir jedoch glaubten, diesem letzteren Probleme besser, als auf directem chemischen Wege, durch das Studium der Eigenthümlichkeiten der Enzyme begegnen zu können, so wird sich die vorliegende Arbeit eigens mit diesem Studium befassen.

Wir werden über diese Untersuchungen schematisch und in möglichster Kürze in folgender Ordnung berichten:

I. Wirkung der Wärme auf die Enzyme im trockenen Zustand und in Chloroform, Aether, Amyl-Alkohol, Benzol u. s. w.
II. Wirkung des Sonnenlichtes auf die Enzyme, wie oben.
III. Wirkung einiger Gase.
IV. Wirkung verschiedener chemischer Substanzen.
V. Verhalten gegen das Porzellanfilter.
VI. Verhalten gegen die Thiermembranen.
VII. Wechselwirkung der proteolytischen Enzyme auf einander.
VIII. Schicksal der Enzyme im Organismus.
IX. Giftigkeit der Enzyme.

I. Wirkung der Wärme auf die Enzyme.

Man hat die Wirkung der Temperatur auf Pepsin, Trypsin, Ptyalin, auf die Diastase, auf Emulsin, wie auch auf das fibrinogene Ferment und auf das proteolytische Enzym verschiedener Mikroorganismen studirt.

Was wir darüber wissen, ist das Folgende.[1]

a) In Gegenwart von Wasser verlieren ihre Wirksamkeit:

1. Das Pepsin erwärmt eine Stunde hindurch bei 65 bis 70° C.

2. Das Trypsin erwärmt eine Stunde hindurch bei 50° C. oder während 24 Stunden bei 37° C., löst nicht mehr das Fibrin, obschon noch die Gelatine. Das Trypsin erwärmt eine Stunde hindurch bei 60° C., wird auch für diese Zeit unwirksam.

3. Das Ptyalin erwärmt während 30 Minuten bei 73° C.

4. Das fibrinogene Ferment erwärmt während 30 Minuten bei 80° C.

5. Die proteolytischen Fermente der Bakterien erwärmt eine Stunde hindurch bei 55 und 70° C.[2]

b) Im trockenen Zustande verlieren ihre Giftigkeit:

1. Das Pepsin erwärmt bei 100° C. während 4 Stunden (Salkowski und Hoppe-Seyler)[3] oder bei 170° C. während 15 Minuten (Hüppe).[4]

2. Das Trypsin erwärmt eine Stunde hindurch bei 159 bis 162° C. (Hüppe).[4]

3. Die Diastase erwärmt 30 Minuten bei 158° C. (Hüppe).[4]

4. Das proteolytische Ferment des Vibrio Finkler-Prior erwärmt bei 140° C. 30 Minuten lang (Fermi).[5]

Unsere Untersuchungen über diesen Gegenstand hatten folgende Zwecke:

1. Zu studiren die Veränderungen in der Wirksamkeit, welche von der Wirkung der Wärme auf das Trypsin im trockenen Zustande hervorgerufen wurden.

2. Zu studiren die Wirkung der Temperatur auf das Pepsin, auf das Trypsin, auf das Ptyalin und Emulsin in Chloroform, Aether, Amylalkohol und in Benzol ausserhalb der dissociirenden Wirkung des Wassers.

---

[1] C. Fermi, I fermenti peptici e diastatici dei microbi. *Giornale della R. Accademia di medicina di Torino.* 1890. Nr. 1—2.

[2] C. Fermi, a. a. O.

[3] Salkowski u. Hoppe-Seyler. Virchow's *Archiv.* Bd. CLXXXVII. S. 552.

[4] F. Hüppe, Ueber das Verhalten der ungeformten Fermente gegen hohe Temperatur. *Mittheilungen a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* S. 160—165.

[5] C. Fermi, a. a. O.

A. Wirkung der hohen Temperatur auf das Trypsin in trockenem Zustande.

Man vertheilte in Proben 0·1 grm von vorher bei 80° C. und über Schwefelsäure getrocknetem Trypsin; einige Proben setzte man 30 Minuten hindurch der Temperatur von 130° C. aus, andere der von 140° C. und wieder andere endlich der von 155 und 160° C. Alsdann prüfte man vermittelst der Gelatine die Wirksamkeit des den obengenannten Temperaturen unterworfenen Trypsins und verglich sie mit jener des nicht erwärmten Trypsins. Hierzu löste man die verschiedenen Proben von Trypsin, jede gesondert, in 100 ccm Carbolwasser (1 Procent) und machte dann von jeder der vier Lösungen in der gewöhnlichen Weise drei Proben in Gelatine. Nach 10 Tagen mass man die Schichten von gelöster Gelatine und erhielt das folgende Resultat:

Proben	Controle	130° C.	140° C.	155° C.	160° C.
1	6 mm	4	3	1	0
2	6 „	4	$3^1/_2$	1	0
3	6 „	$4^1/_2$	3	1	0

Hieraus ergiebt sich also, dass das Trypsin erwärmt eine halbe Stunde hindurch bei 130° C. circa $^1/_3$ seiner Wirksamkeit, bei 140° C. die Hälfte, bei 155° C. $^5/_6$ verliert und bei 160° C. völlig zerstört wird.

Sicherlich werden sich die verschiedenen Trypsin-Präparate, welche nicht denselben Grad von Wirksamkeit besitzen, anders verhalten bei der Wirkung der Wärme, sowie bei jener der physischen und chemischen Agentien.

B. Wirkung der hohen Temperatur auf das Pepsin und auf das Trypsin im Zustande der Trockenheit in Amyl-Alkohol, in Aether, in Chloroform und in Benzol.

Mit diesem Experiment wollten wir nicht nur die Wirkung der Wärme auf die oben genannten Enzyme ausserhalb der dissociirenden Wirkung des Wassers und in indifferenten Flüssigkeiten studiren, sondern auch jene dieser Substanzen auf die genannten Enzyme bei hoher Temperatur.

Um einerseits die Verdampfung dieser Flüssigkeiten und andererseits den Hinzutritt von wässerigem Dampfe zu vermeiden, bedienten wir uns an der Lampe geschlossener Glasröhrchen.

Man nahm Röhrchen von 25 cm Länge und 4 mm Weite, schloss sie an einem Ende mit der Lampe und vertheilte in jedes einzelne 0·1 grm der obengenannten Enzyme im Zustande völliger Trockenheit.

Die an den Innenwänden der Röhrchen zurückgebliebenen Theilchen wurden durch Erglühung zerstört.

Alsdann vertheilte man in die Röhrchen 1·5 ccm der verschiedenen obengenannten Flüssigkeiten, verschloss jene mit der Lampe und setzte sie für eine Stunde der Temperatur von 80° C. im Mariabade aus und bei 100° C. dem Wasserdampfe im Koch'schen Apparat.

Hierauf nahm man die Röhrchen heraus, schnitt den unteren, den Brei enthaltenden Theil ab und löste die Masse in 100 ccm Carbolwasser; nunmehr prüfte man die Wirksamkeit des Pepsins mit Fibrin und jene des Trypsins mit Gelatine.

Das erlangte Resultat giebt die folgende Tabelle:

Flüssigkeiten	Pepsin		Trypsin	
	80° C.	100° C.	80° C.	100° C.
Chloroform	wirksam	unwirksam	wirksam	unwirksam
Aether	unwirksam	„	unwirksam	„
Amylalkohol	wirksam	wirksam	wirksam	wirksam
Benzol	„	unwirksam	„	unwirksam
Wasser	unwirksam	„	unwirksam	„

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass das Pepsin und das Trypsin unter den oben dargelegten Bedingungen widerstanden bei 80° C. während einer Stunde in Chloroform, Amylalkohol und in Benzol, und dass alle beide zerstört wurden in Aether. Nur in Amylalkohol widerstanden die beiden Enzyme während derselben Zeit auch bei 100° C.

II. Wirkung des Sonnenlichtes auf die Enzyme.

Die Wirkung des Sonnenlichtes auf die Enzyme ist, soviel uns bekannt, noch nicht studirt worden.

Die Untersuchungen, welche wir hierüber anstellten, hatten den Zweck, die Wirkung des Sonnenlichtes mit und ohne Hinzutreten der Wärmewirkung des Pepsins und des Trypsins zu studiren, und zwar:

1. In wässeriger Lösung und in Gegenwart verschiedener Säuren und einiger Salze.

2. Unter Ausschluss der dissociirenden Wirkung des Wassers, indem man die beiden Enzyme im Zustande völliger Trockenheit der Sonne aussetzte.

3 Indem man das Wasser durch indifferente Flüssigkeiten, wie Chloroform, Aether, Amylalkohol und Benzol ersetzte.

Schliesslich studirte man auch die Wirkung des directen Sonnenlichtes auf das proteolytische Ferment verschiedener Mikroben.

1. Wirkung des Sonnenlichtes auf das Trypsin und das Pepsin in Gegenwart verschiedener Säuren und einiger Salze.

Eine Lösung von Trypsin und von Pepsin zu drei pro Mille wurde in Proben von je 5 ccm vertheilt, und alsdann fügte man zu jeder derselben 5 ccm von Lösungen der unten bezeichneten Säuren und Salze. Von diesen Proben präparirte man vier gleiche sowohl für das Trypsin, wie für das Pepsin und verfuhr dann mit denselben auf die folgende Art.

a) Eine Probe setzte man dem Lichte oder der directen Wärmewirkung der Sonne aus (höchste Temperatur am schwarzen Actino-Thermometer circa 54 bis 56° C.).

b) Eine zweite Probe setzte man dem Sonnenlichte in der Weise aus, dass die Temperatur am gewöhnlichen Thermometer 37° C. nicht überschritt (höchste Temperatur am schwarzen Thermometer circa 47° C.).

c) Eine dritte Probe hielt man im Dunkeln im Brütofen bei einer Temperatur von 42° C.

d) Die vierte Probe hielt man auch im Dunkeln, aber bei der gewöhnlichen Temperatur (25 bis 28° C.).

Nach 10 Tagen, während deren die ausgesetzten Proben für circa 50 Stunden an der Sonne blieben, prüfte man in der üblichen Weise sowohl die Wirksamkeit des Trypsins, als jene des Pepsins und erlangte die folgenden Resultate (siehe umstehende Tabelle S. 88).

Aus dieser Tabelle ergiebt sich:

1. Dass sowohl das Trypsin wie das Pepsin, sei es in Gegenwart von Säuren oder Salzen, wie einfachem Wasser, viel mehr abgeschwächt werden, wenn sie dem Sonnenlichte ausgesetzt, als wenn sie im Dunkeln gehalten werden.

Die Abschwächung ist grösser bei der Sonnenlichttemperatur von 44 bis 56° C., als bei der von 37 bis 47° C. Auch bei den im Dunkeln gehaltenen Proben ist die Abschwächung bei der Temperatur von 40 bis 42° C. grösser, als bei der von 25 bis 28° C.

Lösungen	Dunkel 25—28° C.			Dunkel 42° C.			Sonnenlicht 37—47° C.			Sonnenlicht 44 – 56° C.		
	Trypsin	Pepsin		Trypsin	Pepsin		Trypsin	Pepsin		Trypsin	Pepsin	
		Gelatine	Fibrin		Gelatine	Fibrin		Gelatine	Fibrin		Gelatine	Fibrin
	mm	mm		mm	mm		mm	mm		mm	mm	
1. Chlorwasserstoffsäure .	0	0	gelöst	0	0	gelöst	0	0	gelöst	0	0	gelöst
2. Phosphorsäure	0	8	„	0	6	„	0	6	„	0	5	„
3. Milchsäure	5	8	„	2	8	„	0	5	„	0	3	„
4. Weinsäure	0	10	„	0	6	„	0	$8^1/_2$	„	0	7	„
5. Oxalsäure	0	19	nicht gelöst	0	12	nicht gelöst	0	15	nicht gelöst	0	12	nicht gelöst
6. Essigsäure	3	7	gelöst	2	6	gelöst	2	7	gelöst	0	6	gelöst
7. Propionsäure	1	5	„	$1^1/_2$	4	„	4	$2^1/_2$	„	0	0	„
8. Buttersäure	9	4	„	4	4	„	1	2	„	0	0	„
9. Valeriansäure	11	0	„	1	0	„	2	$1^1/_2$	„	0	0	„
10. Kohlensaures Natron .	9	—	—	7	—	—	3	—	—	$1^1/_2$	—	—
11. Chlornatrium	13	—	—	10	—	—	10	—	—	$2^1/_2$	—	—
12. Wasser	8	—	—	3	—	—	2	—	—	$^1/_2$	—	—

2. Die Abschwächung des Trypsins ist grösser in Gegenwart von Säuren, als in der von kohlensaurem Natron und Chlornatrium.

3. Unter den Säuren üben Chlorwasserstoff-, Phosphor-, Milch-, Oxal- und Weinsäure eine viel abschwächendere Wirkung auf das Trypsin aus, als es Propion-, Essig-, Butter- und besonders Baldriansäure thun.

4. Von den Salzen bewahrt Chlornatrium besser die Wirksamkeit des Trypsins als kohlensaures Natron.

5. In Wasser schwächt sich das Trypsin viel mehr ab, als in Gegenwart der beiden obengenannten Salze und vielleicht auch der Butter- und Baldriansäure.

6. Das Pepsin verliert viel schneller seine proteolytische Kraft über die Gelatine und über das Fibrin, wenn es der Chlorwasserstoffsäure und vielleicht auch der Baldriansäure ausgesetzt, als wenn es der Phosphor-, Wein-, Milch- und Essigsäure ausgesetzt ist.

7. Das Pepsin, der Oxalsäure ausgesetzt und in Gegenwart derselben, entwickelte eine grössere verflüssigende Energie auf die Gelatine, als wenn es anderen Säuren ausgesetzt wurde oder sich in Gegenwart derselben befand. Das Gegentheil geschah bei seiner Wirkung auf das Fibrin, wo es dasselbe in Gegenwart jener Säure fast gar nicht löste.

8. Während das Pepsin, wenn es der Chlorwasserstoff-, der Propion-, der Butter- und Baldriansäure ausgesetzt wird, sich unwirksam auf die Gelatine erweist, bewahrt es statt dessen noch seine Wirksamkeit auf das Fibrin, auch wenn es directem Sonnenlichte ausgesetzt wird.

2. Wirkung des Sonnenlichtes auf die Enzyme im Zustande völliger Trockenheit.

Wenn die Wirkung des Sonnenlichtes fähig ist, die Enzyme und mehrere andere Substanzen (Sparteïn, Conin, Nicotin, Tetanusgift u. s. w.) ziemlich schnell in Gegenwart der dissociirenden Wirkung des Wassers zu verändern, so wirkt jenes hingegen sehr schwach oder gar nicht auf die Substanzen, welche sich im Zustande völliger Trockenheit befinden. Um zu sehen, wie sich in dieser Beziehung die Enzyme verhalten, stellten wir die folgenden Untersuchungen an:

Wir vertheilten in 20 Proben je 0·1 grm der beiden obengenannten Fermente und brachten sie dann für eine Stunde zum Trocknen in den Brütofen bei 90° C. und für 5 Tage in einen Trockenapparat mit Schwefelsäure. Man verschloss sie hermetisch und in horizontaler Lage; um dem Lichte eine breitere Fläche auszusetzen, setzte man die Proben wie oben theils directem Sonnenlichte aus (Temperatur 44 bis 56° C.), theils dem Sonnenlichte bei einer Temperatur nicht über 37° C. (höchste Temperatur am dunkeln Thermometer 47° C.); andere Proben wurden zur Controle aufbewahrt im Dunkeln bei gewöhnlicher Temperatur.

Nach 5 bis 10 bis 20 bis 30 Tagen und drei Monaten prüfte man die Wirksamkeit des Pepsins und des Trypsins mit den gewöhnlichen Reactiven und fand, dass die beiden Enzyme zweifellos noch wirksam waren. Bei dem directem Sonnenlichte ausgesetzten Trypsin konnte man nur eine leichte Abschwächung nachweisen. Es ist also auch in Bezug auf das Licht das Trypsin viel empfindlicher als das Pepsin.

3. Wirkung des directen Sonnenlichtes auf das Ptyalin, auf die Diastase und auf Emulsion in trockenem Zustande.

Die drei obengenannten Fermente in der vorher befolgten Art ausgesetzt, ergaben bei dem Studium der Lichtwirkung auf das Pepsin und das Trypsin gleiche Resultate, wie die für diese selben Enzyme erlangten. Auch nach einem Monat waren die drei Fermente noch nachweisbar wirksam.

4. Wirkung des Sonnenlichtes auf Pepsin, Trypsin, Ptyalin, auf die Diastase und auf Emulsin im Zustande völliger Trockenheit und in Gegenwart von Chloroform, Aether, Amylalkohol und Benzol.

Wenn das Licht seine zerstörende Wirksamkeit auf die Enzyme ausübt in Gegenwart von Wasser, was geschieht dann, wenn man dieses letztere durch eine indifferente Flüssigkeit, wie Chloroform, Aether, Benzol und Amylalkohol ersetzt?

Um auf diese Frage zu antworten, stellten wir die folgenden Untersuchungen an:

Sei es, um die obengenannten Flüssigkeiten, mit Ausnahme des Amylalkohol zu verflüchtigen, sei es, um den Zutritt von Wasserdampf zu hindern, schlossen wir die fünf obengenannten Enzyme in Röhrchen, und zwar nahmen wir weder mehr, noch weniger als bei dem Studium der Wirkung der Wärme.

Die Röhrchen wurden der Wirkung des directen Sonnenlichtes ausgesetzt (höchste Temperatur am schwarzen Thermometer 56° C.) 200 Stunden hindurch.

Nach dieser Zeit wurden die einzelnen Enzyme mit den geeigneten Reactiven geprüft und alle wirksam befunden. Wir schlossen also, dass die genannten Enzyme, directem Sonnenlichte ausgesetzt, in den obengenannten Flüssigkeiten ihre Wirksamkeit über 200 Stunden bewahren können.

5. Wirkung des Sonnenlichtes auf die proteolytischen Enzyme verschiedener Mikroben.

Nicht uninteressant stellte sich uns das Studium der Wirkung des Sonnenlichtes auf die proteolytischen Enzyme der Mikroorganismen dar. Diese Untersuchungen dienten dazu, das Studium der Wirkung des Sonnenlichtes auf die Enzyme im Allgemeinen zu vervollständigen und das Studium der Eigenthümlichkeiten derselben fortzusetzen.

Man vertheilte in Proben flüssig gemachte Gelatine von Culturen verschiedener fluidificanter Mikroben, jede zu 5 ccm, und setzte sie dann 200 Stunden hindurch dem Sonnenlichte aus. Eine Probe für jedes mikrobische Enzym wurde zur Controle im Dunkeln gehalten. Nach Ablauf der genannten Zeit prüfte man mittels der gewöhnlichen Röhrchen mit Carbolsäure-Gelatine die Wirksamkeit jedes einzelnen Enzyms und erlangte das folgende Resultat:

Bakterische Enzyme	Sonnenlicht 200 Stunden	Dunkel	Bakterische Enzyme	Sonnenlicht 200 Stunden	Dunkel
	mm	mm		mm	mm
1. V. cholerae Massauae . . .	12	25	8. Bacillus prodigiosus . . .	4	28
2. „ „ Hamburg . . .	9	23	9. „ Kiel	4	16
3. „ Deneki	5	10	10. „ pyocyaneus . . .	8	22
4. „ Milleri	10	29	11. „ indicus	24	25
5. Bacillus antracis	3	9	12. Proteus vulgaris	$2^1/_2$	7
6. „ radiciformis . . .	2	10	13. Staphyloc. pyogenes albus	8	10
7. „ subtilis	0	4	14. „ „ tenuis	16	18

Aus dieser Tabelle erhellt, dass die proteolytischen Enzyme der Bakterien, 200 Stunden directem Sonnenlicht ausgesetzt, alsdann, wenn sie auch nicht völlig zerstört werden, doch viel von ihrer Wirksamkeit verlieren.

Von diesen bakterischen Enzymen sind gegen das Sonnenlicht am empfindlichsten die folgenden:

1. Das Enzym des Bac. prodigiosus, dessen Wirksamkeit reducirt wird auf $^1/_7$
2. „ „ „ „ Kiel, „ „ „ „ „ $^1/_4$
3. „ „ pyocyaneus, „ „ „ „ „ $^1/_3$
4. „ „ subtilis, „ „ „ „ „ $^1/_3$
5. „ „ des Proteus vulgaris, „ „ „ „ „ $^1/_3$

Das Enzym des Bacillus indicus und der Staphylokokken bewiesen sich gegen die Wirkung des Lichtes am resistentesten.

III. Wirkung einiger Gase auf die Enzyme.

Man weiss wenig über die Wirkung der Gase CO_2, CO, O, H_2S auf die Enzyme. Nasse[1] zufolge würden Sauerstoff und Kohlenoxyd eine schädliche Wirkung auf das Invertin ausüben, während sich Wasserstoff und Kohlenanhydrid indifferent zu demselben verhalten würden. Letzteres würde Podolinski[2] zufolge die Umbildung des Zymogen in Trypsin behindern, eine Umbildung, die vom Sauerstoff begünstigt werden würde. Unter den verschiedenen Gasen übt nur das Schwefelwasserstoffgas eine wahrhaft schädliche Wirkung auf das proteolytische Ferment einiger Bakterien aus, wie z. B. auf jenes des Bac. prodigiosus, des Bac. pyocyaneus und des Koch'schen Vibrio, während das Kohlenanhydrid nur eine leichte abschwächende Wirkung auf das Enzym des Bacillus Miller, des Cholera-Vibrio und des Deneke'schen Vibrio ausüben würde.

Das schwefelsaure Gas, als dasjenige, welches eine sichere und leicht nachweisbare Wirkung auf die Enzyme ausübt, wurde bei den von uns angestellten Untersuchungen gelöst. Es wurde die Wirkung dieser Gase studirt auf Trypsin, auf Pepsin, auf Ptyalin, auf die Diastase und auf Emulsin, wie auch auf die proteolytischen Enzyme verschiedener Mikroben.

Anstatt die Wirkung der Enzyme auf Fibrin, auf Gelatine u. s. w. in Gegenwart des genannten Gases zu studiren, wie es bereits von einem der Unserigen (Fermi)[4] geschah, unterwarfen wir vorher für eine

---

[1] Otto Nasse, Pflüger's *Archiv.* Bd. XVI. S. 471—481.

[2] Serge Podolinski, *Jahresbericht der Thierheilkunde.* Bd. VI. S. 175.

[3] C. Fermi, *Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen.*

[4] C. Fermi, a. a. O.

gegebene Zeit das Enzym der Wirkung des Schwefelwasserstoffes und prüften dann die Wirksamkeit des Fermentes selbst mit den geeigneten Reactiven (Fibrin, Gelatine, Stärke u. s. w.).

a) Wirkung des Schwefelwasserstoffes auf das Trypsin.

Man liess durch Röhrchen, welche 5 ccm einer Trypsinlösung 1 : 200 enthielten, einen Strom von schwefelsaurem Gas zwei Stunden lang passiren und prüfte dann die Wirksamkeit des Trypsins auf Gelatine. Nach 7 Tagen wurde die Schicht von fluidificirter Gelatine in Millimetern gemessen und erhielt man das folgende Resultat:

Proben	Trypsin unter der Wirkung des Gases	Controle
1	9 mm	10 mm
2	9 „	10 „
3	9 „	10 „

Bei zweimaliger Wiederholung desselben Experimentes erlangte man das gleiche Resultat; wir schliessen daher, dass ein Strom von schwefelsaurem Gas, dessen Dauer bis auf zwei Stunden verlängert wird, nur eine leicht abschwächende Wirkung auf das Trypsin ausübt.

b) Wirkung des Schwefelwasserstoffes auf das Pepsin.

Man liess durch Proben, deren jede 5 ccm einer Lösung von Pepsin zu 1 Procent enthielt, zwei Stunden hindurch einen Strom Schwefelwasserstoffgas passiren und prüfte dann die Wirksamkeit des so behandelten Pepsins mit dem Fibrin. Nach 7 Stunden war das Fibrin völlig gelöst, daher zog man den Schluss, dass das Schwefelwasserstoffgas keine nachweisbare Wirkung auf das Pepsin ausübt.

c) Wirkung des H_2S auf Ptyalin, auf die Diastase und Emulsin.

Man liess durch Röhrchen, deren jedes 5 ccm von Lösungen zu 1 Proc. der drei obengenannten Enzyme enthielt, einen Strom von Schwefelwasserstoff zwei Stunden hindurch passiren und prüfte dann die Wirksamkeit des Ptyalins und der Diastase mit Stärke, jene des Emulsins mit Amygdalin.

Die Reactionen waren für alle drei obengenannten Enzyme positiv; man schloss daher, dass auch das Ptyalin, die Diastase und das Emulsin nicht nachweisbar geschädigt werden von einem Strome

von Schwefelwasserstoffgas, dessen Dauer auf zwei Stunden verlängert wird.

Nachdem die vorgängigen Experimente wiederholt worden waren, unterwarf man die fünf Enzyme der Wirkung desselben Gases für 15 Stunden; das Resultat war dem vorhergehenden nicht ungleich.

Die fünf obengenannten Enzyme können also die Wirkung eines Stromes von Schwefelwasserstoffgas, dessen Dauer auch auf 15 Stunden verlängert wird, ertragen.

d) Wirkung des Schwefelwasserstoffgases auf das proteolytische Ferment einiger Mikroben.

Man vertheilte in eine Reihe von Proben 5 ccm fluidificirter Gelatine von Culturen verschiedener verflüssigender Mikroben, fügte in jedem Röhrchen andere 5 ccm 2 procent. Carbollösung hinzu und unterwarf dann die Proben eine Stunde lang einem Strome von H_2S. Nach einer Stunde prüfte man die Wirksamkeit der so mit Carbolsäure-Gelatine behandelten proteolytischen Enzyme, und nach fünf Tagen mass man die fluidificirten Schichten in Millimetern. Dasselbe Experiment wurde mit anderen Culturen derselben Mikroben wiederholt, indem man die Wirkung des obengenannten Gasstromes auf zwei Stunden verlängerte und nur nach 10 Tagen die Schicht von verflüssigter Gelatine mass. Die Resultate beider Experimente giebt die nachstehende Tabelle:

Bakterische Enzyme	Nach 5 Tagen		Nach 10 Tagen	
	Wirkung des Gases H_2S	Controle	Wirkung des Gases	Controle
	mm	mm	mm	mm
1. V. Cholerae Massauae .	3	6	3	11
2. Andere Cultur desselben	5	6	—	—
3. Bac. Finkler-Prior . .	6	10	7	12
4. Andere Cultur desselben	7	15	—	—
5. Andere Cultur desselben	9	18	—	—
6. Bac. Milleri	6	7	12	14
7. Vibrio Deneke . . .	3	5	6	10
8. Vibrio Metschnikovi .	5	7	6	7
9. Bacillus prodigiosus .	0	5	0	10
10. Bacillus Kiel	8	10	2	7
11. Proteus vulg., alte Cultur	1	3	0	5
12. Andere Cultur. . . .	0	2	—	—
13. Bacillus antracis . . .	2	3	5	6
14. Bacillus indicus . . .	4	17	8	25
15. Bacillus Tetani . . .	7	8	14	15
16. Bacillus pyocyaneus. .	4	5	4	6

Conclusionen.

1. Die proteolytischen Enzyme der Bakterien bezeigen unter einander eine verschiedenartige Empfindlichkeit gegen das Schwefelwasserstoffgas.

2. Sehr empfindlich sind: Das Ferment des Bac. prodigiosus, jenes des Proteus vulgaris und jenes des Bac. indicus, welche völlig ihre Wirksamkeit verloren.

3. Die resistentesten sind: Das Ferment des Bac. pyocyaneus, jenes des Tetanusbacillus, jenes des Milzbrandbacillus, jenes des Vibrio Metschnikoff, jenes des Vibrio Miller.

4. Das Ferment des Vibrio Metschnikoff und jenes des Vibrio Miller sind resistenter als jenes des Vibrio Finkler-Prior und als jenes des Cholerabacillus.

5. Das proteolytische Enzym des Bac. prodigiosus ist sowohl gegen die Wärme, wie gegen das Licht und den Schwefelwasserstoff am empfindlichsten von allen.

e) Wirkung des Kohlendioxyds auf das proteolitische Enzym des Vibrio der Cholera Massaua, des Bacillus Miller und des Bac. Deneke.

Man liess durch Proben, die auf dieselbe Art, wie bei den vorhergehenden zwei Experimenten, präparirt wurden, einen Strom von Kohlendioxyd während 15 Stunden passiren. Als man die Wirksamkeit der so behandelten Enzyme mit der gewöhnlichen Gelatinemethode nach 10 Tagen prüfte, gelangte man zu dem folgenden Resultat:

Bakterische Enzyme	Ausgesetzt dem Kohlendioxyd	Controle
1. Vibrio d. Cholera Massaua	10 mm	12 mm
2. „ Miller	15 „	19 „
3. „ Deneke	8 „	10 „

Das proteolytische Enzym der drei Vibrionen wird also nur leicht abgeschwächt von der auf 15 Stunden verlängerten Wirkung des Kohlendioxyds.

IV. Wirkung verschiedener chemischer Substanzen auf Pepsin und Trypsin.

Unsere Kenntnisse von der Wirkung der verschiedenen chemischen Substanzen auf die Enzyme sind spärlich und ungewiss. Was man weiss, ist ungefähr das Folgende:

1. Das Pepsin würde nach Sundberg nicht niedergeschlagen werden von den folgenden Substanzen: Sublimat, Bleiacetat, eisencyansaures Kali und Essigsäure, Platinchlorür, Silbernitrat, Tannin, Jod; und aus der Thatsache, dass es keineswegs die Reaction des Xantoproteïn giebt, schliesst der Autor, dass das Pepsin keine Eiweisssubstanz sei.

2. Ueber das Trypsin und die anderen Enzyme weiss man wenig Genaues. Man weiss nur, dass sie im Allgemeinen niedergeschlagen werden von den metallischen Salzen. Wie bekannt, werden das Trypsin und das proteolytische Enzym der Bakterien, entgegen dem, was bei dem Pepsin geschieht, von den organischen, auch verdünnten (1procentigen) Säuren geschädigt. Das inversive Enzym der Sacharomyceten und des Aspergillus niger hingegen würde unwirksam bleiben in Gegenwart von Spuren von Alkalien, die kaum mit dem Lackmuspapier[1] nachweisbar sind; diese Enzyme wirken viel besser in einem leicht sauren Mittel.

Wir studirten die Wirkung der verschiedenen chemischen Agentien auf Trypsin und Pepsin. Wir lassen die betreffenden Untersuchungen sogleich folgen:

A. Wirkung verschiedener chemischer Substanzen auf das Trypsin.

Die Veränderungen in der Wirksamkeit des Trypsins, welche von der Wirkung der verschiedenen chemischen Agentien hervorgebracht wurden, konnte man mit grosser Genauigkeit nachweisen, indem man sich der Gelatine als Reactiv bediente.

Wir vertheilten eine Trypsinlösung 1:200 in Proben zu je 5 ccm, fügten zu jeder 5 ccm einer Lösung der nachfolgend angeführten chemischen Substanzen und setzten dann die Proben der Temperatur von 37° C. aus. Nach 48 Stunden und nach 10 Tagen prüfte man die Wirksamkeit des Trypsins der einzelnen Proben mit der gewöhnlichen Gelatinemethode. Sei es nun, um nicht eine zu concentrirte Trypsinlösung zu prüfen, sei es, um nicht eine zu grosse Quantität der verschiedenen chemischen Substanzen mit derselben zusammenzubringen, die uns durch Vermehrung

[1] A. Fernbach, Sur l'invertine ou sucrase de la levure. *Annal. de l'Institut Pasteur.* 1890. p. 641.

Wirkung verschiedener chemischer Substanzen auf das Trypsin.

Fortl. Nr.	Chemische Substanzen	Procentualer Gehalt von chemischer Substanz in d. Trypsinlösung	Trypsinlösung 1 : 10000		Lösung 1 : 40000 nach 48 Stunden	Wirkung der chemischen Substanzen auf die Gelatine		Niederschlag
			nach 48 Std.	nach 10 Tagen		fluidificirt?	fluidificabel?	
			mm	mm	mm			
1	Chlornatrium, 0·5 Procent	—	6	1	1	nein	—	nein
2	Glycerin	—	6	2	1	„	ja (4 mm)	„
3	Alkohol	—	10	10	5	„	ja (6 „)	ja
4	Phosphorsäure	5 Procent	0	0	0	„	–	nein
5	Chromsäure	5 „	0	0	0	„	nein	ja
6	Pikrinsäure	gesättigt	0	0	0	„	ja (6 mm)	„
7	Phosphormolybdänsäure .	10 Procent	0	0	0	„	ja (4 „)	„
8	Phosphorwolframsäure . .	gesättigt	0	0	0	„	nein	stark
9	Borsäure	10 Procent	9	2	1	„	—	nein
10	Salicylsäure	gesättigt	0	0	0	„	—	„
11	Tanninsäure	5 Procent	2	0	0	„	nein	stark
12	Gallussäure	gesättigt	10	0	1	„	—	nein (?)
13	Quecksilber-Bichlorür . .	0·5 Procent	8	3	3	„	nein	ja
14	„ „ . .	2·5 „	0	0	0	„	„	stark
15	Zinkchlorür	5 „	0	0	0	„	„	ja
16	Kobalt-Chlorür	gesättigt	3	0	0	„	„	„
17	Kadmium- „	5 Procent	0	0	0	„	„	schwach
18	Strontium- „	gesättigt	3	0	0	„	ja (5 mm)	nein (!)
19	Calcium- „	5 Procent	9	4	3	„	ja (5 „)	(ja)
20	Baryum- „	5 „	3	0	1	„	ja (5 „)	nein
21	Eisen- „	5 „	6	1	4	„	nein	ja
22	Bleiacetat	gesättigt	4	1	0	„	„	„

Wirkung verschiedener chemischer Substanzen auf das Trypsin. (Fortsetzung.)

Fortl. Nr.	Chemische Substanzen	Procentualer Gehalt von chemischer Substanz in d. Trypsinlösung	Trypsinlösung 1 : 10000		Lösung 1 : 40000 nach 48 Stunden	Wirkung der chemischen Substanzen auf die Gelatine		Niederschlag
			nach 48 Std.	nach 10 Tagen		fluidificirt?	fluidificabel?	
			mm	mm	mm			
23	Kupferacetat	5 Procent	—	—	—	nein	nein	stark
24	Kupfersulfat	5 „	0	0	0	„	„	mehr b. Wärme
25	Zinksulfat	10 „	0	0	0	„	„	Spuren
26	Aluminiumsulfat	10 „	0	0	0	„	„	Spur. b. Wärme
27	Silbernitrat	gesättigt	0	0	0	„	ja (6 mm)	stark b. Wärme
28	Wismuthnitrat.	—	0	0	0	„	nein	ja
29	Kalichromat	10 Procent	7	3	1	„	ja (7 mm)	nein
30	Eisencyansaures Kali . .	gesättigt	5	1	1	„	ja (5 „)	ja
31	Hypermangansaures Kali .	5 Procent	0	0	0	„	nein	?
32	Jod-Kali	5 „	6	1	1	„	ja (5 mm)	Spur. b. Wärme
33	Jod (alkohol. Lösung) . .	5 „	0	0	0	„	ja (5 „)	Spuren
34	Tartarus stybiatus . . .	5 „	8	4	0	„	—	nein
35	Barythydrat	gesättigt	0	0	0	„	ja (6 mm)	ja (bei Wärme)
36	Kalkwasser	„	2	5	0	„	ja (6 „)	—
37	Magnesiumoxyd	—	4	0	1	„	—	—
38	Tymol (alkohol. Lösung) .	10 Procent	6	1	0	„	—	nein
39	Aseptol desgl. .	10 „	0	0	0	„	ja (5 mm)	ja (bei Wärme)
40	Cresol desgl. .	10 „	0	0	0	„	ja (3 „)	nein (?)
41	Cresylol (wäss. Lösung) .	10 „	0	0	0	„	ja (5 „)	Spuren
42	Lysol desgl. .	5 „	0	0	0	„	ja (4 „)	„
43	Creolin	—	2	0	0	„	ja (5 „)	„
44	Carbolwasser (alkohol. Lös.	5 Procent	0	0	0	„	ja (5 „)	nein

oder Verminderung der Lösbarkeit der Gelatine zu falschen Resultaten hätte führen können, verdünnten wir die einzelnen Proben wie folgt:

In einer ersten Lösung befand sich das Trypsin im Verhältniss von 1:10 000 und in einer zweiten im Verhältniss von 1:40 000. Da das Trypsin bei 1:40 000 auch mit Gelatine kaum nachweisbar ist bei der Prüfung nach 10 Tagen, so machte man die einzige Verdünnung 1:10 000.

Um gewiss zu sein, dass die chemischen Substanzen bei dem Experiment in der oben angegebenen Verdünnung nicht für sich allein fähig wären, die Gelatine flüssig zu machen oder sie unlöslich zu machen, bereitete man die beiden anderen folgenden Proben: Man brachte die genannten Substanzen in Verbindung mit der Gelatine in einer Concentration, die 100 mal stärker als die erste obengenannte Verdünnung, und als man nach 5 Tagen beobachtet hatte, dass die Gelatine flüssig geworden war, goss man die Substanzen aus und ersetzte sie mit derselben Menge einer Trypsinlösung von 1:500, d. h. 20mal stärker als die ebengenannte erste Verdünnung.

Nach 10 Tagen wurden die einzelnen Proben beobachtet und die Schicht verflüssigter Gelatine gemessen; daraus ergab sich die vorstehende Tabelle, auf welcher in einer besonderen Colonne auch das Niederschlagen des Trypsins bei Kälte und bei Wärme in Verbindung mit den verschiedenen chemischen Substanzen erscheint.

Zusammenstellung der Ergebnisse.

Es zerstörten also völlig das Trypsin unter den oben angeführten Bedingungen die folgenden Substanzen:

Säuren	Phosphorsäure	5	Procent
	Chromsäure	5	„
	Pikrinsäure		
	Phosphorwolframsäure		
	Salicylsäure		
Salze	Sublimat	2·5	„
	Zinchlorür	5	„
	Cadmiumchlorür	5	„
	Kupfersulfat	5	„
	Zinksulfat	10	„
	Aluminiumsulfat	10	„
	Silbernitrat		
	Wismuthnitrat		
	Hypermangansaures Kali	5	„

Jod (alkohol. Lös.)	5	Procent
Barythydrat		
Aseptol	10	„
Cresylol	5	„
Lysol	5	„
Cresol	5	„
Carbolsäure (alkohol. Lös.) . .	5	„

Kobaltchlorür, Kalichromat, Phosphormolybdänsäure, wie auch Tymol und Creolin zerstörten das Trypsin nicht.

In Gegenwart einiger dieser Substanzen erhielt sich das Trypsin auch nach 10 Tagen viel besser, als in Wasser und in Gegenwart von anderen chemischen Agentien, wie z. B.:

	Flüssige Gelatineschicht	
	nach 48 Std. mm	nach 10 Tagen mm
Trypsin in Wasser . . .	6	1
„ „ Glycerin . . .	6	2
„ „ Kalichromat . .	7	3
„ „ Calciumchlorür .	9	4
„ „ Tartarus-Stybiat	8	4
„ „ Alkohol . . .	10	10

Hieraus resultirt, dass Alkohol und sodann Calciumchlorür als die in gegebenen Concentrationen zur Erhaltung des Trypsins wirksamsten Substanzen figuriren.

Von den gebrauchten chemischen Substanzen gaben einen Niederschlag mit der Trypsinlösung die folgenden: Alkohol, Chromsäure, Pikrinsäure, Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure (stark), Tanninsäure, Sublimat (stark), Kobaltchlorür, Cadmiumchlorür (schwach), Eisenchlorür (schwach), Bleiacetat (stark), Kupfersulfat, Kupferacetat (stark), Silbernitrat, Wismuthnitrat (schwach), eisencyansaures Kali, Jod und Jodkali (schwach).

Keine der chemischen Substanzen in der gebrauchten Concentration hatte für sich allein die Kraft, die Gelatine zu verflüssigen.

Es machten hingegen die Gelatine durch das Trypsin influidificabel die folgenden: Phosphorwolframsäure, Tanninsäure, Sublimat, Zinkchlorür, Cadmiumchlorür, Eisenchlorür

und Bleiacetat, Kupferacetat, Kupfersulfat, Zinksulfat, Aluminiumsulfat, Wismuthnitrat, hypermangansaures Kali.

Barythydrat, Kalkwasser und besonders Kalichromat und Aetzkali verdünnt würden die Gelatine leichter fluidificabel machen.

B. Wirkung verschiedener chemischer Agentien auf das Pepsin.

Die Gelatine ist das empfindlichste und sicherste Reactiv, welches man kennt, um das Trypsin nachzuweisen; sie ist es aber nicht wegen der Säure, die sie begleitet, für den Nachweis des Pepsins, für welches das Fibrin von frischem Rindvieh immer das bessere Reactiv bleibt. Aus diesem Grunde werden wir uns im vorliegenden Falle, um die in dem Pepsin stattgefundenen Veränderungen aufzudecken, des obengenannten Reactivs bedienen.

Man vertheilte eine Pepsinlösung 1:100 in Proben von je 5 ccm, fügte zu jeder 5 ccm einer der weiter unten angegebenen chemischen Substanzen hinzu und brachte dann die Proben in den Brütofen bei der Temperatur von 37° C. Nach 48 Stunden nahm man die Röhrchen aus dem Brütofen und prüfte die Wirksamkeit des Pepsins der einzelnen Proben in der folgenden Weise.

Da einige der Substanzen auch verdünnt durch Unlöslichmachung des Fibrins zu irrigen Resultaten führen konnten, so machten wir die Fibrinproben, indem wir in Proben, welche je 10 ccm HCl zu 5 Procent und ein Stückchen Fibrin von ca. 0·1 grm enthielten, soviel von den verschiedenen Mischungen gossen, dass wir die folgenden Verdünnungen erhielten:

	Chemische Substanzen		
	Pepsin	Substanzen zu 5 Procent	Substanzen zu 10 Procent
Mischung Nr. 1 . . .	1:2000	1:200	1:100
„ „ 2 . . .	1:4000	1:400	1:200
„ „ 3 . . .	1:8000	1:800	1:400
„ „ 4 . . .	1:40000	1:4000	1:2000

Hierauf brachten wir die Proben mit Fibrin in den Brütofen bei 40° C. und nach 24 Stunden und nach 5 Tagen beobachtete man den Zustand des Fibrins und machte die Peptonprobe mittels der Biuretreaction. Als Gegenprobe, um klarer zu sehen, ob die chemischen Substanzen auf das Pepsin wirkten oder nicht vielmehr auf das Fibrin, prüfte man auch die Wirkung des Pepsins auf das Fibrin unmittelbar nach den Compositionen der obigen Mischungen.

Wirkung verschiedener chemisch

Fortl. Nr.	Substanzen	Procentualer Gehalt der chemischen Substanzen in der Pepsinlösung	1. Verdünnung	2. Verdünnu
			Pepsin 1 auf 1000 Substanzen 1 auf 100	Pepsin 1 auf 200 Substanze 1 auf 20
1	Wasser (Controle)	—	gelöst	gelöst
2	Chromsäure	5 Procent	intact	intact
3	Pikrinsäure	gesättigt	„	„
4	Phosphormolybdänsäure	„	zum Theil	zum The
5	Molybdänsäure	„	gelöst	gelöst
6	Phosphorwolframsäure	„	intact	„
7	Borsäure	10 Procent	gelöst	„
8	Tanninsäure	gelöst	„	„
9	Gallussäure	5 Procent	„	„
10	Quecksilberbichlorür	0·5 p. mille	„	„
11	Zinkchlorür	5 Procent	„	„
12	Kobaltchlorür	gesättigt	intact	intact
13	Cadmiumchlorür	5 Procent	„	„
14	Calciumchlorür	5 „	gelöst	„
15	Bleiacetat	10 „	intact	„
16	Kupferacetat	gesättigt	„	„
17	Zinksulfat	10 Procent	gelöst	„
18	Aluminiumsulfat	10 „	„	„
19	Wismuthnitrat	–	intact	zum The
20	Kalichromat	10 Procent	„	intact
21	Eisencyansaures Kali	5 „	„	„
22	Hypermangansaures Kali . . .	5 „	„	„
23	Jodkali	5 „	gelöst	gelöst
24	Jod (alkohol. Lösung)	5 „	intact	zum The
25	Barythydrat	gesättigt	„	intact
26	Magnesiumoxyd	—	gelöst	gelöst
27	Aseptol (alkohol. Lösung) . . .	10 Procent	intact	intact
28	Cresylol	10 „	„	„
29	Creolin	10 „	„	„
30	Carbolsäure	5 „	zum Theil	gelöst

stanzen auf das Pepsin.

erdünnung	4. Verdünnung	5. Verdünnung	Gegenprobe	Niederschlag	
Pepsin auf 4000 bstanzen auf 400	Pepsin 1 auf 8000 Substanzen 1 auf 800	Pepsin 1 auf 40 000 Substanzen 1 auf 4000		Pepsin	Pepton
gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	nein	—
intact	intact	intact	gelöst 1. Verdünn.	„	ja
„	zum Theil	zum Theil	gelöst mit der 3., 4. Verdünnung	„	„
m Theil	„ „	„ „	gelöst	„	„
gelöst	gelöst	gelöst	„	„	—
m Theil	zum Theil	„	„	„	ja
gelöst	gelöst	„	„	„	nein
„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	Spuren
„	„	„	„	„	nein
intact	zum Theil	zum Theil	—	„	„
„	gelöst	gelöst	gelöst	„	„
„	„	zum Theil	„	„	„
„	zum Theil	—	—	„	„
„	gelöst	gelöst	gelöst	„	„
„	„	„	„	„	Spuren
„	„	„	„	„	nein
gelöst	„	„	„	Spuren	„
intact	intact	intact	intact	nein	„
„	„	„	zum Theil	„	„
„	„	„	gelöst mit der 1., 2., 3. Verdünnung	—	—
gelöst	gelöst	gelöst	gelöst	nein	nein
„	„	„	„	Spuren	ja
intact	intact	intact	„	nein	nein
gelöst	gelöst	gelöst	„	„	„
„	„	„	„	„	„
intact	intact	intact	„	„	„
„	„	zum Theil	gelöst mit der 3. und 4. Verdünnung	„	„
gelöst	zum Theil	—	gelöst	„	„

Die Resultate dieser Experimente, vereinigt mit jenen, die sich auf den Niederschlag des Pepsins und des Peptons beziehen, wenn sie der Wirkung der in Rede stehenden chemischen Substanzen ausgesetzt sind, figuriren auf der vorstehenden Tabelle.

Zusammenstellung der Resultate.

1. Es wirkten auf das Pepsin unter den oben dargelegten Bedingungen die folgenden Substanzen:

Chromsäure Pikrinsäure Kalichromat Eisencyansaures Kali Barythydrat	zerstörten das Pepsin.
Kobaltchlorür Cadmiumchlorür Phosphorwolframsäure Bleiacetat Kupferacetat Wismuthnitrat Jod (alkohol. Lös.) Aseptol Cresylol Creolin	schwächten das Pepsin.

2. Es verminderten die Lösbarkeit des Fibrins die folgenden Substanzen:

Chromsäure	(1:4000)	Wismuthnitrat	
Pikrinsäure	(1:100)	Eisencyansaures Kali . .	(1:4000)
Phosphorwolframsäure . .	(2:100)	Hypermangansaures Kali .	(1:400)
Kobaltchlorür	(2:100)	Aseptol	(1:200)
Cadmiumchlorür . . .	(2:100)	Cresylol	(1:200)
Bleiacetat	(2:100)	Creolin	(1:100)
Kupferacetat	(1:100)		

3. Keine der verschiedenen geprüften Substanzen, mit Ausnahme vielleicht der alkoholischen Jodlösung, schlug das Pepsin nieder.

Diese Thatsache, welche vielleicht von einer gewissen Wichtigkeit ist, würde verdienen, dass sie weiterhin studirt würde.

4. Die Zerstörung des Pepsins von Seiten der verschiedenen chemischen Agentien geschah ohne Niederschlagung desselben.

5. Das Pepton konnte man nur nachweisen in jenen Fällen, in welchen man das Fibrin gelöst hatte.

Wirkung der Alkalien auf Pepsin[1] und auf Trypsin.

Die Thatsache, dass die Wirksamkeit des Trypsins begünstigt wird von der Gegenwart von Alkalien und dass jene des Pepsins hingegen davon geschädigt wird, würde dazu führen, der Wirkung der Alkalien von Seiten des Trypsins eine viel grössere Resistenz zuzuschreiben als von Seiten des Pepsins, man hätte alsdann den ersten Fall einer geringeren Resistenz des Pepsins gegenüber dem Trypsin.

Herzen[2] bewies die zerstörende Wirkung der Alkalien auf das Pepsin; eine vergleichende Studie übrigens mit dem Trypsin, um auf die Frage zu antworten: ob in Wahrheit das Pepsin gegen die Alkalien empfindlicher sei als das Trypsin, fehlte vollständig. Man hielt es deshalb für keineswegs unnützlich, zwei Untersuchungen hierüber anzustellen.

Die gebrauchten Alkalien waren: kohlensaures Natron, Kali und Aetzkali in verschiedenen Concentrationen.

Zum Vergleich nahm man ein indifferentes Salz wie das Magnesiumsulfat.

Da es sich um eine einfache vergleichende Studie handelte, so wurden die vorgenannten Alkalien in procentualen Lösungen gebraucht.

Die Wirksamkeit des Pepsins wurde geprüft mit Fibrin und jene des Trypsins wie gewöhnlich mit Gelatine.

Die Mischungen der beiden Enzyme mit den Alkalien wurden bewahrt bei der Temperatur von 18 bis 20° C.; die Proben des Pepsins mit Fibrin brachte man in den Brütofen bei einer Temperatur von 40° C., jene des Trypsins und der Gelatine bei einer Temperatur von 22° C.

Die geprüften alkalischen Lösungen begannen bei 0·25 Procent und stiegen für das kohlensaure Natron wenigstens bis zu der gesättigten Lösung. Die Wirkung der Alkalien auf die beiden Enzyme verlängerte sich von 1 Stunde bis zu 10 Tagen.

Ohne hier alle Ergebnisstabellen der zahlreichen Proben wiederzugeben, berichten wir nur die erlangten Resultate. Diese sind:

1. Sowohl das Pepsin wie auch das Trypsin ertragen die Wirkung des kohlensauren Natrons zu 30 Procent auch über 5 Tage hinaus, ohne ihre Wirksamkeit zu verlieren.

2. Das Trypsin, für 24 Stunden in einer gesättigten Lösung von kohlensaurem Natron gehalten, würde circa $^4/_5$ seiner Wirksamkeit verlieren.

---

[1] Untersuchungen von einem der Unserigen (Fermi) im hygienischen Laboratorium der Königl. Universität zu München 1891.

[2] Herzen, Ueber die Wirkung der Alkalien auf das Pepsin. *Annali di chim. e farm.* Vol. VIII. p. 302.

3. Die beiden obengenannten Enzyme werden zerstört von Kali und Aetzkali schon in der Concentration von 1 Procent in 24 Stunden und widerstehen hingegen für verschiedene Tage jener von 0·25 Procent.

4. Das Pepsin ist daher gegen die Alkalien nicht viel empfindlicher als das Trypsin.

V. Verhalten der Enzyme gegen das Porzellanfilter.

Nicht ohne Wichtigkeit ist das Studium des Verhaltens der Enzyme gegen das Porzellanfilter.

Aus dem mehr oder weniger leichten Passiren durch das in Rede stehende Filter würden wir schliessen können, ob das Enzym mehr oder weniger löslich in Wasser ist, ob es ein mehr oder weniger colloider Körper und ob es in dieser Beziehung Unterschiede giebt zwischen Enzym und Enzym.

Wir wissen thatsächlich schon jetzt, dass, während das Trypsin, das proteolytische Ferment der Mikroben und jenes inversive der Saccaromyceten mit mehr oder weniger Leichtigkeit filtriren, das inversive Enzym des Aspergillus niger (Fernbach)[1] und jenes des Bac. megaterium (Fermi)[2] keineswegs passiren.

Die von uns hierüber angestellten Untersuchungen bezogen sich besonders auf das Trypsin und auf das Pepsin.

Verhalten des Trypsins gegen das Porzellanfilter.

I. Untersuchung. Wir bereiteten eine Lösung von 1:500 von Trypsin, enthaltend 5 Procent Chlornatrium, um zur selben Zeit die Wirkung dieses Salzes auf die in Rede stehende Filtrirung zu studiren.

Man filtrirte die Lösung im Chamberlandfilter bei zwei Atmosphären Druck und bestimmte dann die Wirksamkeit mit der Gelatinemethode.

Von jeder Lösung, vor und nach der Filtrirung, machte man drei Proben in carbolisirter Gelatine.

Nach 10 Tagen mass man die Schichten flüssiger Gelatine und erhielt das folgende Resultat:

---

[1] A. Fernbach, Sur l'invertine ou sucrase de la levure. *Annal. de l'Institut Pasteur.* 1890. p. 641.

[2] C. Fermi, Contributo allo studio degli enzimi diastatici ed inversivi dei microorganismi. *Annali dell' Istituto d'igiene sperimentale della R. Università di Roma,* Vol. II. Fasc. II.

Proben	Vor der Filtrirung	Nach der Filtrirung
1	22 mm	10 mm
2	22 „	$10^1/_2$ mm
3	22 „	10 „

Das Trypsin also in der Lösung 1:500 passirt das Porzellanfilter bei zwei Atmosphären Druck und verliert circa die Hälfte seiner Wirksamkeit.

II. Untersuchung. Man wiederholte dasselbe Experiment mit einer mehr concentrirten (1:200) Trypsinlösung ohne die Gegenwart von Chlornatrium.

Nach 10 Tagen hatte man bei den Gelatineproben das folgende Resultat:

Proben	Vor der Filtrirung	Nach der Filtrirung
1	15 mm	12 mm
2	16 „	13 „
3	16 „	11 „

Auch in diesem Falle passirte das Trypsin das Porzellanfilter, indem es etwas von seiner Wirksamkeit verlor.

III. Untersuchung. Bei Wiederholung des Experimentes mit einer Trypsinlösung 1:200, enthaltend 2 Procent kohlensaures Natron, erlangte man dasselbe Resultat:

Proben	Vor der Filtrirung	Nach der Filtrirung
1	11 mm	4 mm
2	11 „	4 „
3	$11^1/_2$	4 „

Die Lösung in diesem dritten Falle verlor über die Hälfte ihrer Wirksamkeit.

Wie erklärt sich dieser Verlust an Wirksamkeit der filtrirten Trypsinlösung?

Bleibt das Trypsin im Filter, weil die unvollständige Lösung noch Theilchen von ungelöstem Trypsin enthält?

Wird das Trypsin, obwohl vollständig gelöst, aufgehalten in den Poren des Filters?

Lassen wir eine dritte sehr unwahrscheinliche Hypothese bei Seite, wie jene, dass das filtrirende Trypsin zum Theil zerstört wurde, so finden wir die beiden anderen Hypothesen sehr wahrscheinlich und besonders die erste.

Um die vorliegende Frage zu entscheiden, entnahmen wir eine Trypsinlösung $^1/_{200}$ einer dreifachen Filtrirung, indem wir Sorge trugen, dass der Druck eine Atmosphäre nicht überschritt, und dann bestimmten wir die Wirksamkeit der drei Filtrate mit der gewöhnlichen Methode. Nach 10 Tagen erhielt man das folgende Resultat:

Proben in Gelatine	Nicht filtrirte Lösung	1. Filtrirung	2. Filtrirung	3. Filtrirung
1	9 mm	6 mm	4 mm	3 mm
2	10 „	6 „	4 „	3 „
3	9 „	6 „	4 „	3 „

Nach diesem Experiment erscheint klar, dass der Verlust an Wirksamkeit der filtrirten Trypsinlösung, auch falls er sich ereignet, wenn die Lösung keine ungelösten Theilchen von Trypsin mehr enthält, nur verursacht werden kann von einer Anziehung der Trypsinmoleküle von Seiten des Filters. Ob dann das Trypsin mit colloiden Substanzen gemischt ist, welche die völlige Filtrirung desselben hindern, bleibt noch zu entscheiden.

Wir ziehen also den Schluss: dass das Trypsin das Porzellanfilter passirt, dass sodann, wenn man die Filtrirung derselben Lösung mehrmals (4 bis 5) wiederholt, das Trypsin ganz und gar im Filter verbleiben kann.

Das Porcellanfilter bietet also bei der Sterilisation von Trypsinlösungen diese nicht geringfügige Inconvenienz.

Verhalten des Pepsins gegen das Porzellanfilter.

Die grössere Lösbarkeit des Pepsins einerseits und andererseits der Umstand, dass dasselbe von keiner der vielen Substanzen niedergeschlagen wird, welche doch leicht die anderen Enzyme, das Albumin und das Pepton niederschlagen, führte uns dazu, das Verhalten dieses Enzyms gegen das Porzellanfilter zu prüfen.

Da das Pepsin löslicher ist in den chlorsauren Lösungen, und sodann Glycerin und Chlornatrium nach Rumpf und Regeczy das Passiren der Eiweisskörper durch die Thiermembranen erleichtern, so experimentirten auch wir mit Pepsinlösungen, welche diese Substanzen enthielten.

Wir präparirten die folgenden Pepsinlösungen zu 0·5 Procent:

1. 200 ccm einer Lösung in destillirtem Wasser;
2. 200 ccm einer gesäuerten Lösung (HCl, 5 Procent);
3. 200 ccm einer glycerinischen Lösung zu 3 Procent;
4. 200 ccm einer Lösung, enthaltend 3 Procent Chlornatrium.

Wir unterwarfen diese Lösungen einer doppelten Filtrirung und bestimmten dann die Wirksamkeit, indem wir uns an die möglichst kleinste, mit einer gegebenen Quantität Fibrin noch nachweisbare Quantität von Pepsinlösung hielten. Sodann vertheilte man in Proben, deren jede 10 ccm HCl zu 5 Procent und ein Stück Fibrin von ca. 0·1 grm enthielt, die Pepsinlösungen im Verhältniss von 1—5—10—15—20—25—30—35—40 Tropfen für jede und setzte dann die Proben der Temperatur von 39 bis 40° C. aus. Nach 48 Stunden war das Fibrin in allen 48 Proben völlig gelöst. Nur in der Lösung von zum zweiten Male filtrirtem Pepsin fand man eine Verminderung in der Wirksamkeit. Durch ein Porzellanfilter, welches schon zur Filtrirung colloider Substanzen diente, passirte das Pepsin sehr viel schwieriger.

Das Pepsin passirt also leichter als das Trypsin und als die anderen Enzyme das Filter, ohne wie das Pepsin an seiner Wirksamkeit zu verlieren.

VI. Verhalten der Enzyme gegen die Thiermembranen.

Dieses Studium ist von keiner geringen Wichtigkeit, weil man aus dem so oder so gearteten Verhalten der Enzyme gegen die Dialyse schliessen kann, ob dieselben colloide Substanzen sind oder nicht.

Wir geben sogleich, was wir hierüber wissen:

Nach alten Untersuchungen (Wittich) würde das Pepsin die Thiermembranen passiren. Spätere Experimente übrigens, die von Hammarsten[1] und von Wolffhügel[2] mit grösserer Genauigkeit und mit Pergament von besserer Qualität angestellt wurden, führten zu völlig entgegengesetzten Resultaten. Die beiden obengenannten Forscher schlossen ausdrücklich, dass das Pepsin nicht dialysirt.

Das Invertin, das Trypsin und die proteolytischen Enzyme der Mikroben[3] passiren gutes Pergament nicht, auch wenn man die Probe für mehrere Tage verlängert.

---

[1] Otto Hammarsten, Ueber die Undiffusibilität des Pepsins. *Jahresbericht der Thierchemie.* Vol. III. p. 160.

[2] Wolffhügel. *Ebenda.* Bd. III. S. 168.

[3] C. Fermi, Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen. *Archiv für Hygiene.* 1892. Bd. XIV.

Indess forschte keiner dieser Autoren nach, ob unter besonderen Umständen die obengenannten Enzyme dialysiren konnten. Ueber die chemische Natur der Fermente wussten wir fast nichts. Dass dieselben gemischt sind mit colloiden (Albuminoid-)Substanzen ist übrigens gewiss; ehe man jedoch behauptete, dass die genannten Körper absolut nicht dialysirbar seien, musste man beweisen, dass die mit ihnen gemischten colloiden Substanzen nicht so innig mit denselben vereinigt seien, um eine einzige colloide und nicht dialysirbare[1] Substanz herzustellen. Diese von den obengenannten Autoren unterlassenen Experimente stellten wir an. Wir versuchten einerseits diese mit den Enzymen vereinigte hypothetischen colloiden Substanzen frei zu machen, indem wir die Lösung mit Agentien behandelten, welche die Albuminoide niederschlagen, wie Tannin, Bleiacetat etc. Andererseits suchten wir die Dialyse zu erleichtern durch Hinzufügung von Säuren und verdünnten Alkalien, wie auch durch Dialysirung in Gegenwart von Salzen und Glycerin.[2] Obwohl es unnütz scheinen konnte, auch das zur Dialyse mit Tannin, Bleiacetat — Substanzen, welche keinen Niederschlag mit Lösungen des in Rede stehenden Enzyms geben — bestimmte Pepsin zu behandeln, so unterliessen wir dennoch diese Probe, wie zur Vervollständigung unserer Untersuchungen, nicht.

Die gebrauchten Säuren waren: Essigsäure, Weinsäure, Propionsäure, Milchsäure zu 1 und zu 5 Procent und Chlorsäure für das Pepsin zu 5 Procent.

Die gebrauchten Salze waren Chlornatrium, Karbonat und doppeltkohlensaures Natron zu 5 Procent. Man prüfte auch Aetzkali zu 0·25 Proc. und auch die combinirte Wirkung der mit Säuren niedergeschlagenen Agentien, die Salze und das Glycerin wurde keineswegs vergessen.

Die Dialysatoren wurden präparirt mit cylindrischen Recipienten aus Glas von ca. 100 ccm Rauminhalt und mit dickem Pergament oder mit dem gebräuchlichen Papier de la Rue.

Die Proben machte man auf folgende Art:

---

[1] Die verschiedene Leichtigkeit, mit der die Enzyme das Porzellanfilter passiren können, die verschiedene Art, wie sie sich gegen die verschiedenen Agentien verhalten, welche die Albuminoide niederschlagen (das Pepsin wird, entgegen dem, was bei den anderen Enzymen geschieht, fast von keiner Substanz niedergeschlagen), wie auch der verschiedene Löslichkeitsgrad würden in dieser Vermuthung bestärken können.

[2] Nach Rumpf (*Deutsche medicin. Wochenschrift*, 1889, Nr. 43) und Regeczy würden die Salze (NaCl) und das Glycerin die Dialyse der Albuminoidsubstanzen erleichtern.

Man goss 20 ccm der Lösung des Ferments in das Gefäss, schloss dasselbe mit der dialysirbaren Membran, indem man diese fest umband, stülpte dann den betreffenden Recipienten um und brachte ihn in eine Kapsel, welche andere 20 ccm der sogenannten Mediumflüssigkeit, bestehend aus einer sauren, alkalischen oder salzigen Lösung mit und ohne Glycerin, enthielt. Nach 2 bis 5 Tagen suchte man mittels der Gelatine und des Fibrins die beiden obengenannten Enzyme in dem Dialysat.

Die Untersuchungen mit dem entsprechenden Resultat sind auf der nachfolgenden Tabelle verzeichnet.

I. Pepsin.

A. Säuren 1 Procent.

1. Essigsäure	Essigsäure im Dialysator .	Pergament, negatives Resultat,
	„ ausserhalb . .	
	„ innerhalb und ausserhalb . .	Papier de la Rue, positives Resultat.
2. Propionsäure	Propionsäure, innerhalb . .	Pergament, negatives Resultat,
	„ ausserhalb .	
	„ innerhalb und ausserhalb .	Papier de la Rue, positives Resultat.
3. Weinsäure	Weinsäure, innerhalb . .	Pergament, negatives Resultat,
	„ ausserhalb . .	
	„ innerhalb und ausserhalb . .	Papier de la Rue, positives Resultat.
4. Milchsäure	Milchsäure, innerhalb . .	Pergament, negatives Resultat,
	„ ausserhalb . .	
	„ innerhalb und ausserhalb . .	Papier de la Rue, positives Resultat.
5. Chlorsäure, 0·5 Procent	Chlorsäure, innerhalb . .	Pergament, negatives Resultat,
	„ ausserhalb . .	
	„ innerhalb und ausserhalb . .	Papier de la Rue, positives Resultat.

Aus dieser ersten Reihe von Experimenten geht also hervor, dass das Pepsin sowohl in Gegenwart von Wasser, wie in Gegenwart der verschiedenen Säuren immer durch das Papier de la Rue passirt, aber nicht durch gutes Pergament. In Gegenwart von Säuren bemerkten wir übrigens eine grössere Diffusion des obengenannten Ferments.

B. Chlornatrium 5 Procent. Das Experiment, in derselben Weise wie das vorhergehende ausgeführt, gab das gleiche Resultat. Auch in diesem Falle passirte das Pepsin nur durch Papier de la Rue.

C. Glycerin 5 Procent. Gleiches Resultat. Das Pepsin passirte nur Papier de la Rue.

D. Chlornatrium und Glycerin 5 Procent. Resultat dem vorhergehenden gleich.

E. Combinirte Wirkung der Säuren mit Chlornatrium und Glycerin. 5 Procent.

Zu den in der oben angegebenen Weise mit Säuren präparirten Proben fügte man auch hinzu das Glycerin und das Chlornatrium und zwar innerhalb des Dialysators soviel wie ausserhalb desselben.

Das Resultat war auch in all' diesen Fällen stets gleich dem vorhergehenden. Das Pepsin passirte durch Papier de la Rue und wurde aufgehalten von gutem Pergament.

F. Combinirte und isolirte Wirkung mit allen obengenannten Substanzen und mit Tannin und Bleiacetat. Diese beiden Substanzen fügte man nur innerhalb des Dialysators hinzu im Verhältniss von 5 ccm der Lösungen zu 10 Procent. Entgegen dem, was in den vorhergehenden Fällen geschah, passirte das Pepsin keineswegs das Papier de la Rue.

Die beiden obengenannten Agentien, das Tannin und das Bleiacetat, sei es, dass sie sich mit den Membranen verbinden, sei es, dass sie niederschlagen oder sich mit dem Ferment verbinden, hindern die Dialyse.

Ein Experiment, welches in der oben befolgten Weise mit den gewöhnlichen Solventien der Alkaloide, wie Chloroform, Aether, Benzol, Amylalkohol und gewöhnlichem Alkohol gemacht wurde, gab, wie man a priori wissen konnte, ein völlig negatives Resultat. Auch durch Papier de la Rue passirte das Pepsin nicht in Gegenwart einer der obengenannten Flüssigkeiten. Das Pepsin wie die anderen Enzyme sind in denselben unlöslich.

II. Trypsin.

Die mit dem Trypsin angestellten Untersuchungen wurden in derselben Weise geführt, wie bei den Untersuchungen mit dem Pepsin. Auch bei den Experimenten behufs der Dialyse des Trypsins prüften wir die Essigsäure, Propionsäure, Milch- und Weinsäure, aber in der Concentration von $^1/_2$ Procent. Die Chlorsäure wurde sodann absolut bei Seite gelassen. Ausser den Säuren prüften wir bei dieser zweiten Reihe von

Untersuchungen auch die Alkalien, wie das Karbonat, zu 3 Procent und das Aetzkali zu 0·25 Procent.

Mit Glycerin und Chlornatrium, jedes isolirt, wie combinirt untereinander mit den Säuren und mit den Salzen, wurde auch experimentirt. Tannin und Bleiacet liess man bei Seite.

Ohne andere Tabellen zu geben, welche den vorhergehenden nicht unähnlich sein würden, sagen wir nur: dass die Resultate ungefähr denjenigen gleich sind, die wir bei dem Studium der Dialyse über das Pepsin erlangten.

Das Trypsin passirt nur durch Papier de la Rue. Für das Trypsin konnten wir übrigens eine grössere Diffusion constatiren in Gegenwart von Glycerin und Chlornatrium, als in Gegenwart von Wasser, von Säuren und nur von Salz. Aus diesen Untersuchungen ziehen wir also folgende Schlüsse:

1. Pepsin und Trypsin verhalten sich zur Dialyse wie die Albuminoidsubstanzen und das Pepton;

2. Diese beiden Enzyme passiren langsam das Papier de la Rue und werden völlig aufgehalten von einem guten Pergament.

3. Chlornatrium und Glycerin mit einander vereinigt erleichtern sicher die Dialyse des Trypsins.

VII. Wechselwirkung der proteolytischen Enzyme aufeinander.

Das Studium der Wechselwirkung der proteolytischen Enzyme aufeinander interessirt nicht nur an und für sich, sondern auch, weil es uns zur Kenntniss von Thatsachen führen kann, welche im Stande sind, uns über die chemische Natur dieser unbekannten Körper aufzuklären; denn falls man fände, dass in Folge der Wirkung des Pepsins auf das ihm ausgesetzte Trypsin oder umgekehrt, der Wirkung des Trypsins auf das Pepsin, eines der beiden Enzyme von dem anderen zerstört worden sei — heute ist es gewiss, dass die proteolytischen Enzyme nur auf Albuminoidsubstanzen wirken —, so würde man daraus nicht ohne Grund folgern können, dass die obengenannten Fermente selber den Albuminoidsubstanzen angehören.

Das entgegengesetzte Resultat würde uns übrigens nicht direct zu dem entgegengesetzten[1] Schluss führen können. Und dies, weil, wenn es

[1] Marcus und Pinet (*Jahresbericht der Thierchemie*, 1880, S. 416) schlossen voreilig aus der Thatsache, dass das Pepsin weder das Ptyalin, noch die Diastase zerstörte, dass diese beiden Enzyme keine Albuminoid-Substanzen sein könnten.

einerseits sicher ist, dass die obengenannten proteolytischen Enzyme nur auf die Eiweisssubstanzen wirken, es doch auch andererseits wahr ist, dass auf sie mehrere derselben keine nachweisbare Wirkung ausüben. Bezüglich dieser letzteren erinnern wir an: Condrin, Chitin, Fibroin, Elasticin, Spongin, Conchiolin, Nucleïn, Mucin, die verschiedenen Pigmente, Virchow's Amyloidsubstanz etc.

Und auch auf andere Albuminoidsubstanzen wirken die in Rede stehenden Enzyme nicht mit gleicher Leichtigkeit. Wenn z. B. das Fibrin von Seiten des Pepsins und die Gelatine von Seiten des Trypsins mit grosser Leichtigkeit gelöst werden, so geschieht nicht dasselbe mit dem Eiereiweiss, mit dem Caseïn und den vegetabilischen Albuminen. Schwieriger noch wirken die beiden obengenannten Enzyme auf dieselben Substanzen, wenn diese der Wirkung der Erhitzung ausgesetzt wurden, und fast gar nicht, wenn die Substanzen mit absolutem Alkohol, mit Tannin und besonders mit einigen metallischen Salzen (Bleisalz, Quecksilbersalz, Kupfersalz etc.) behandelt werden. Die in Rede stehenden Enzyme würden übrigens auch ein schon völlig hydratisirtes Albuminoid darstellen können, wie das Pepton, ein Albuminoid, das also nicht mehr empfänglich wäre für eine spätere Aenderung von Seiten der Enzyme; oder auch die betreffenden Enzyme könnten schliesslich besondere noch unbekannte Albuminoide sein.

Wirkung des Pepsins auf das Trypsin.

Nach Marcus und Pinet[1] würde den Magensaft zerstören das Ptialin und Emulsin. Nach Kühne,[2] Corvisat und Baginski[3] würde das Pepsin das Trypsin zerstören. Nach Krückenberg[4] würde das tryptische Ferment einige Artropoden und jenes des Lombricus terrestris vom Pepticum zerstört werden, und schliesslich nach Mees würde das Trypsin in alkalischer[5] Lösung das Pepsin zerstören.

Wenn diese Thatsachen bestätigt würden, so wären wir zu dem Schluss gezwungen, dass die Enzyme Albuminoid-Substanzen sind, und zwar zu jenen von den Enzymen leicht veränderlichen gehören.

---

[1] Marcus und Pinet. *Jahresbericht der Thierchemie.* 1880. S. 416.

[2] Kühne. *Verhandlungen des naturhist.-medicin. Vereins zu Heidelberg.* Nr. 7. Fasc. 3.

[3] Baginsky, Ueber das Vorkommen und Verhalten einiger Fermente. *Jahresbericht der Thierchemie.* 1884. Bd. XIII. S. 416.

[4] Krückenberg, Zur Verdauung bei den Krebsen. *Ebenda.* 1879. Bd. IX. S. 274.

[5] Mees, Ueber Ausscheidung und Umsetzung von Digestionsfermenten. *Ebenda.* 1887. Bd. XV. S. 26.

Indess, wie schon einer von uns in einer anderen Arbeit bemerkte,[1] wenn es einerseits wahr ist, dass der Magensaft das Trypsin zerstört, und dass auch die Mischung von Alkalien und Trypsin das Pepsin zerstören kann, so bleibt doch immer zu beweisen, dass in den beiden oben angeführten Fällen die zerstörende Wirkung in Wahrheit dem Enzym zuzuschreiben sei und nicht der Chlorsäure und dem Alkali.

Das Trypsin ist, wie bekannt, in der That sehr sensibel gegen die Wirkung der Chlorsäure (2·5 bis 5 Procent), und das Pepsin seinerseits wird, wie wir schon sahen, rapid zerstört von den Alkalien (Aetznatron und Aetzkali, 0·5 Procent).

Man begreift wohl, dass es keine leichte Sache war zu entscheiden, ob die zerstörende Wirkung des Magensaftes auf das Trypsin wirklich dem Pepsin und nicht der Chlorsäure zuzuschreiben sei, wenn man bedenkt, dass das Pepsin nur in Gegenwart von Säuren wirkt, und dass die Säuren ihrerseits das Trypsin schädigen. Wir mussten eine Säure finden, welche in einer gegebenen Lösung, auch indem sie die Wirkung des Pepsins unterstützte, jene des Trypsins nicht zerstörte; zu diesem Zwecke stellten wir die folgenden Untersuchungen an:

A. Wirkung des Pepsins auf das Fibrin in Gegenwart von Milchsäure, Ameisensäure, Aepfelsäure, Citronensäure, Essigsäure, Propion- und Valeriansäure in der Concentration von 1 und von 0·5 Procent.

Petit[2] studirte die Wirkung des Pepsins auf das Fibrin in Gegenwart verschiedener organischer Säuren und fand für jede von ihnen als besten Grad der Concentration was folgt:

Milchsäure	2	Procent
Weinsäure	4	„
Citronensäure	4	„
Aepfelsäure	4	„
Ameisensäure	1	„

Diesem Autor zufolge würden sodann Essigsäure, Buttersäure, Magensäure nicht fähig sein, die Wirkung des Pepsins zu unterstützen. Indem wir diese Experimente wiederholten, bestätigten wir die Resultate des obengenannten Autors bezüglich der Magen- und der Buttersäure, nicht

[1] C. Fermi, I fermenti peptici e diastatici etc. *Giornale della R. Accademia di med.* 1890. No. 1—2. — Weitere Untersuchungen u. s. w. *Archiv für Hygiene.* 1892. Bd. XIV.

[2] A. Petit, Studien über die Verdauungsfermente. *Jahresbericht der Thierchemie.* 1881. Bd. X. S. 308.

Säuren		Zustand des Fibrins und Reaction des Peptons			
		nach 24 Stunden		nach 5 Tagen	
		Fibrin	Pepton	Fibrin	Pepton
Chlorsäure	5 pro mille	gelöst	positiv	—	—
Ameisensäure	1 Procent	völlig gelöst	„	—	—
	0·5 „	„ „	„	—	—
Aepfelsäure	1 Procent	völlig gelöst	„	—	—
	0·5 „	„ „	„	—	—
Milchsäure	1 Procent	völlig gelöst	„	—	—
	0·5 „	unvollständig gelöst	„	—	—
Oxalsäure	1 Procent	völlig gelöst	„	völlig gelöst	völlig gelöst
	0·5 „	unvollständig gelöst	„	„ „	„ „
Essigsäure	1 Procent	gelöst	„	—	—
	0·5 „	unvollständig gelöst	„	—	—
Weinsäure	1 Procent	völlig gelöst	„	—	—
	0·5 „	„ „	„	—	—
Propionsäure	1 Procent	unvollständig gelöst	Spuren	unvollständig gelöst	Spuren
	0·5 „	fast intact	„	fast intact	„
Buttersäure	1 Procent	intact	negativ	intact	negativ
	0·5 „	„	„	„	„
Baldriansäure	1 Procent	intact	„	„	„
	0·5 „	„	„	„	„
Bernsteinsäure	1 Procent	intact	„	„	„
	0·5 „	„	„	„	„
Borsäure	1 Procent	intact	„	„	„
	0·5 „	„	„	„	„

aber für die Essigsäure, für welche, wie für Milch-, Ameisen-, Aepfel-, Citronen-, Oxal-, Valerian- und Propionsäure, wir fanden, dass sie auch in der Verdünnung von $1^1/_2$ Procent, wenn auch in geringerem Grade, die Wirkung des Pepsins unterstützen kann.

Das Fibrin (vom Blute des Rindviehes) wurde völlig gelöst, schlug nicht nieder, als man es mit Salpetersäure behandelte und gab auch die Reaction des Peptons. Wir geben sogleich die Untersuchung:

Man vertheilte Verdünnungen zu 1 und $^1/_2$ Procent der obengenannten Säuren in Proben von je 10 ccm und fügte dann hinzu 1 ccm einer Pepsinlösung zu 0·5 Procent und ein Stückchen frisches Fibrin vom Blute des Rindviehes (nicht vom Schweine, weil dies in den Säuren löslich) im Gewichte von circa 0·2 grm.

Nach 24 Stunden und nach fünf Tagen beobachtete man den Zustand des Fibrins und machte die Biuret-Probe. Das Resultat siehe Tabelle S. 116.

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass sich das Pepsin löst und das Fibrin peptonisirt in Gegenwart von Ameisensäure, Aepfelsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Essigsäure und auch, obwohl mit weniger Leichtigkeit, in Gegenwart von Propionsäure. Mit Buttersäure, Valeriansäure, Magensäure und Borsäure hingegen bleibt es fast völlig unwirksam. Wir notiren beiläufig auch, dass, wenn das Fibrin innerhalb der 24 Stunden nicht gelöst und peptonisirt worden ist, das Resultat auch nach verschiedenen Tagen sich keineswegs ändert.

Indem wir von den nunmehr gegebenen Resultaten ausgingen, unternahmen wir alsbald zu studiren:

Die Wirkung des Pepsins auf Trypsin in Gegenwart von einigen der obengenannten Säuren.

Man vertheilte Lösungen zu 1 und zu 0·5 Procent der genannten Säuren in Proben zu je 5 ccm und fügte hinzu 1 ccm Pepsin zu 1 Procent und 1 ccm Trypsin zu 0·5 Procent. Eine zweite Reihe von Proben, gleich der ersten, wurde präparirt zum Vergleich mit Trypsin, das der Erhitzung ausgesetzt worden. Wir brachten die Proben in den Brütofen bei 28 bis 30° C. und nach drei Tagen prüfte man mittels Röhrchen mit Carbol-Gelatine die Wirksamkeit des Trypsins. Von diesen Proben machte man zwei Reihen. In der einen liess man die Probe sauer, in der anderen neutralisirte man sie.

Zu diesem Zwecke goss man — nachdem man die verschiedenen Proben ebenso oft (10mal) agitirt hatte —, von jeder Probe 1 ccm in ein

entsprechendes Röhrchen, das Carbol-Gelatine enthielt, und nach sieben Tagen mass man die Schicht gelöster Gelatine.

Dasselbe Experiment wurde mit einer Pepsinlösung zu 2 Procent wiederholt, d. h. mit einer Lösung, die 4mal stärker als jene des Trypsins (0·5 Procent) war. Nach 3 Tagen prüfte man die Wirksamkeit des Trypsins und nach 5 Tagen, anstatt nach 7, mass man die Schicht gelöster Gelatine. Die Resultate dieser beiden Experimente siehe Tabelle S. 119. nachfolgenden Tabelle.

Aus dieser Tabelle, welche die Resultate der gemachten Experimente enthält, heben wir Folgendes hervor.

A. Wirkung der beiden Enzyme auf die Gelatine in Gegenwart der Säuren.

Die Verflüssigung der Gelatine in Gegenwart der Säuren konnte nicht nur von dem Trypsin herrühren, sondern auch von dem Pepsin. In allen Fällen, wo man die Verflüssigung erlangte und das Pepsin zerstört worden war, war die Verflüssigung dem Trypsin zuzuschreiben. Dies war der Fall z. B. bei den Proben mit Essigsäure und Buttersäure zu $^1/_2$ Procent und mit unwirksamem Pepsin.

In all' den anderen Fällen, wo man die Verflüssigung nur in Gegenwart von Säuren und wirksamem Pepsin erlangte, muss man die Verflüssigung für das Werk des Pepsins halten. Zur Bestätigung dessen beobachteten wir, dass die Verflüssigung grösser gewesen ist, wenn das Pepsin in concentrirterer Lösung war, zu 2 Procent, obwohl die Zeit der Wirkung auf die Gelatine nur 5 Tage betrug, anstatt 7, wie bei dem ersten Experiment.

Dass sich das Trypsin in den beiden oben vermerkten Fällen wirksam erwiesen, ist dem Umstande zuzuschreiben, dass die schwachen und sehr verdünnten Säuren ihre abschwächende und inhibirende Wirkung auf das obengenannte Enzym nicht ausüben.

B. Wirkung der beiden Enzyme auf die Gelatine in alkalischer Reaction.

In diesem Falle, in welchem die Verflüssigung nur dem Trypsin zuzuschreiben ist, bemerkten wir, dass das Trypsin sich wirksamer erwies in den Fällen, wo das Pepsin zerstört worden war und in Gegenwart der schwächeren Säuren, und um vieles dagegen abgeschwächt, wo das Pepsin wirksam war und von den energischeren und geeigneteren Säuren unterstützt wurde.

Säuren	Procente der Lösungen	Mischungen	Proben in Gelatine			
			Saure Mischung Pepsin 1 Proc. mm	Alkal. Mischung Pepsin 1 Proc. mm	Saure Mischung Pepsin 2 Proc. mm	Alkal. Mischung Pepsin 2 Proc. mm
Milchsäure	1 Procent	Pepsin wirksam	1	1	3	0
	1 „	„ unwirksam	0	10	0	2
	0·5 „	„ wirksam	1	8	3	1·5
	0·5 „	„ unwirksam	1	8	0	3·5
Ameisensäure	1 Procent	Pepsin wirksam	0	0	4	0
	1 „	„ unwirksam	0	4	0	0
	0·5 „	„ wirksam	0	2	3	0
	0·5 „	„ unwirksam	0	9	0	2·5
Essigsäure	1 Procent	Pepsin wirksam	2	8	2	3
	1 „	„ unwirksam	0	10	0	5
	0·5 „	„ wirksam	2	8	1	3
	0·5 „	„ unwirksam	1	10	0	5
Propionsäure	1 Procent	Pepsin wirksam	1	10	3	2
	1 „	„ unwirksam	0	8	0	5
	0·5 „	„ wirksam	0	10	0	3
	0·5 „	„ unwirksam	0	10	0	5
Baldriansäure	1 Procent	Pepsin wirksam	2	4	0	1
	1 „	„ unwirksam	0	9	0	4
	0·5 „	„ wirksam	0	8	1	2·5
	0·5 „	„ unwirksam	0	7	0	4·5
Buttersäure	1 Procent	Pepsin wirksam	0·5	10	2	1·5
	1 „	„ unwirksam	0	10	0	3
	0·5 „	„ wirksam	0	9	1	2·5
	0·5 „	„ unwirksam	1	9	0	5·5

Zufolge dieser Thatsache, welche von einer unbestreitbaren Beredsamkeit ist und uns nicht wenig überraschte, würden wir gezwungen sein, unter Bestätigung der Resultate von Kühne, Baginski und Corvisart zu schliessen, dass das Pepsin auf das Trypsin wirkt. Indess bei weiterem Nachdenken fiel uns bei, dass wir während der Zerstörung des Pepsins auch die Säuren der Erhitzung unterwarfen.

Würden nun nicht dieselben, insbesondere vereinigt mit einer colloiden Substanz, wie es das Pepsin ist, viel von ihrer Energie verloren haben können? Wenn dies geschehen wäre, so hätten wir das Pepsin der nicht erhitzten Proben abgeschwächter finden müssen, als jenes der Proben, welche der Erhitzung unterworfen worden waren.

All' dies, was mehr als wahrscheinlich war, wurde klar bewiesen von den folgenden Untersuchungen.

Wir prüften in der oben dargelegten Weise die Wirksamkeit der genannten, der Erhitzung ausgesetzten und nicht ausgesetzten Säuren

1. auf Trypsin allein, 2. auf Trypsin vereinigt mit Pepsin.

In dieser dritten Reihe von Untersuchungen betrug die Verdünnung der Säuren, deren wir uns bedienten, nur 1 Procent, allein die Ameisensäure, als zu energisch, brauchte man zu 0·5 Procent. Das Trypsin brauchte man zu 1 Procent und das Pepsin zu 2 Procent.

Die Proben in Gelatine, welche nur nach vorgängiger Neutralisation der Säuren gemacht und nach 10 Tagen beobachtet wurden, gaben das folgende Resultat:

	Milchsäure mm	Ameisensäure mm	Essigsäure mm	Propionsäure mm	Valeriansäure mm	Buttersäure mm
A. Wirkung der der Erhitzung nicht ausgesetzten Säuren auf Trypsin allein.	1	$^1/_2$	3	$3^1/_2$	4	5
B. Wirkung der der Erhitzung ausgesetzten Säuren auf Trypsin allein.	$5^1/_2$	4	7	$7^1/_2$	9	$9^1/_2$
C. Wirkung der der Erhitzung nicht ausgesetzten Säuren mit dem Pepsin auf Trypsin.	1	$^1/_2$	$3^1/_2$	$3^1/_2$	4	5
D. Wirkung der der Erhitzung ausgesetzten Säuren mit dem Pepsin auf Trypsin.	5	$4^1/_2$	7	8	9	$9^1/_2$

Aus dieser Tabelle geht klar hervor:

1. Dass die obengenannten Säuren, im Wasserbade der Erhitzung unterworfen, viel von ihrer zerstörenden Gewalt über das Trypsin verlieren.

2. Dass das Pepsin keine nachweisbare Wirkung auf das Trypsin ausübt.

VIII. Schicksal der Enzyme im Organismus.

Das Trypsin würde sich nach den Untersuchungen von Brücke, Walter Leo, Hans Leo, Hoffmann, Stadelmann u. s. w., zum Unterschied des Pepsins nicht in dem Urin finden. Aber das von ihnen zur Untersuchung dieses Enzyms gebrauchte Reactiv (Fibrin) war viel zu wenig sicher und sensibel, um damit Spuren davon nachweisen zu können. Einer von uns (Fermi) hat das Studium dieser Frage wieder aufgenommen, indem er sich der Gelatine bediente, welche, wie ja bewiesen worden, das sensibelste Reactiv ist, um die Gegenwart des Trypsins anzuzeigen, da es sie auch in der Verdünnung 1:40000 beweist. Die angestellten Untersuchungen bestanden in dem Nachweis des Trypsins im Urin von fleischfressenden Thieren (saurer Urin) und in dem von Pflanzenfressern (alkalischer Urin), überdies im Urin von an den Nieren kranker Menschen. Wenn das Trypsin im Urin von fleischfressenden Thieren nicht gefunden worden war, konnte man vermuthen, dass dasselbe zerstört worden wäre von der Säure dieses Urins; es war daher nothwendig, es auch in dem alkalischen Urin von Pflanzenfressern zu suchen. Da sodann das Trypsin eine Substanz ist, welche sich sehr den Albuminoiden nähert, und man deshalb vermuthen kann, dass dasselbe auf dieselbe Art, wie die Albumine und Peptone überhaupt, unter normalen Bedingungen nicht in den Urin übergehe, sondern nur unter pathologischen Bedingungen, so hielt man es für unnütz, das Trypsin auch in dem Urin der Nierenkranken zu suchen. Man unterwarf der Prüfung grosse Quantitäten von Urin, um den Verdacht zu beseitigen, dass die zu kärgliche Quantität des Enzyms die Ursache der negativen Resultate wäre. Die Proben wurden ausgeführt, indem man sich gewöhnlicher Messcylinder bediente, deren jeder 100 ccm carbolisirter Gelatine enthielt. In jeden brachte man 900 ccm der verschiedenen Urine (Urin vom gesunden Menschen, vom Nierenkranken, Hundeurin, Rindviehurin, Pferdeurin, Schafurin).

Das Resultat war beständig negativ, in keinem Falle erlangte man die Verflüssigung der Gelatine.

Die Experimente wurden wiederholt mit viel grösseren Quantitäten von bei niedriger Temperatur im Vacuum concentrirtem Urin.

5 bis 10 Liter wurden auf 100 ccm reducirt und in der oben beschriebenen Art geprüft. Die Resultate waren negativ dasselbe.

Nun konnte man hier denken, dass diese negativen Resultate, mehr als dem Mangel der Elimination des Trypsins in den Urinen, einer von diesen auf das Ferment ausgeübten zerstörenden Wirkung zuzuschreiben seien, wie von Hoffmann[1] behauptet worden war.

[1] Pflüger's *Archiv.* 148—149.

Die Untersuchungen aber, welche einer von uns (Fermi) machte, indem er Trypsin 1:1000 und sogar 1:10000 mit Urin vom Menschen, vom Rindvieh, vom Schaf, vom Pferde mischte, bewiesen, dass der Urin auch nach 48 Stunden keine schädliche Wirkung auf das Ferment hatte.

Da so bewiesen worden, dass das Trypsin durch die Urine nicht ausgeschieden war, so blieb immer noch das Problem, zu erkennen, welches das spätere Schicksal desselben im Organismus sei; ob nämlich die Wiederaufnahme von Seiten des Darmes fehlte und es in sito von dem Darminhalt zerstört (Galle, Mikroben) oder mit den Fäces ausgeschieden würde, oder auch, ob es wieder absorbirt zerstört würde in der Darmwand oder in dem übrigen Organismus.

A priori schien es seltsam, dass der Darm, welcher alle colloiden Substanzen und die verdauten oder auch nicht verdauten Albuminoide, wie das Caseïn, das gelöste Myosin, die Albuminalkalien, das Eiereiweiss mit Chlornatrium, die Gelatine (Brücke, Voit, Bauer, Eichorst, Czerny und Latschenberger) wieder aufnehmen kann, das Trypsin nicht hätte wieder aufnehmen können.

Man wusste übrigens durch Experimente mit der Galle des Menschen, des Rindviehes und des Pferdes, dass diese Ausscheidung keine zerstörende Macht auf das Trypsin ausübt und viel weniger die Mikroben. Eine Zerstörung in sito war daher nicht annehmbar. Andererseits wusste man sodann durch die Untersuchungen von Walter Leo,[1] dass das Trypsin nicht mit den Fäces ausgeschieden wird. Es blieb also als wahrscheinlichste Hypothese, dass das Trypsin entweder durch die Darmwände zerstört würde, wie einige Gifte (Alkaloide, Tetanin) und das Pepton, das in Albumin umgewandelt wird, oder auch, dass es im Blute oder in den Organen zerstört würde.

Um behaupten zu können, dass das Trypsin von der Darmwand zerstört wurde, musste man beweisen, dass keine Wirkung von Seiten der Organe dabei in Frage käme.

Zur Aufhellung dieses Punktes machten wir die folgenden Experimente:

1. Wir injicirten das Trypsin direct in das Thier und nach einiger Zeit suchten wir dasselbe in den Organen und in dem Blute, indem wir uns als Reactivs der Gelatine bedienten. Von der anderen Seite unterwarfen wir das Trypsin der directen Wirkung der Organe und des Blutes ausserhalb des Thieres (in vitro).

Da wir aus vorgängigen Experimenten wissen, dass die behauptete Giftigkeit der Enzyme zum grossen Theil nur den mit denselben ge-

[1] Pflüger's *Archiv.* 148—149.

mischten Mikroben zuzuschreiben ist, so experimentirten wir, indem wir den Thieren Trypsinlösungen injicirten, auch mit Lösungen von sterilisirtem Trypsin.

Erstes Experiment. — Man injicirt 9 Meerschweinchen ungefähr von derselben Dicke mit Trypsin. Dreien injicirt man subcutan 2 grm, anderen drei in's Peritoneum 2 grm, den übrigen $^1/_2$ grm in die Jugularvene. Die Meerschweinchen werden getödtet, bezw. nach 5 Minuten, nach einer halben Stunde, nach einer Stunde. Man sucht das Trypsin mit der Gelatinemethode im Blute, im Herzen, in den Lungen, in der Leber, in der Milz, in den Nieren, im Gehirn.

Die Resultate waren die folgenden. In dem in die Jugularvene njicirten und 5 Minuten nach der Injection getödteten Thiere, konnte man das Trypsin mit Sicherheit nachweisen. Bei den anderen beiden auf demselben Wege injicirten und nach einer halben und nach einer ganzen Stunde getödteten fand man keine Spur von Trypsin. In den auf anderem Wege injicirten fand man das Trypsin nur an der Stelle der Injection auch nach einer halben Stunde, aber nicht anderswo.

Zweites Experiment. — Man injicirte einem Meerschweinchen an 7 auf einander folgenden Tagen 2 grm Trypsin täglich. Nachdem man das Meerschweinchen 10 Minuten nach der letzten Injection getödtet, suchte man das Trypsin mit dem gewöhnlichen Mittel, aber das Resultat war völlig negativ.

Etwas länger war das Trypsin in den Fröschen nachweisbar.

Drittes Experiment. — Man nahm 12 Frösche, injicirte denselben 2 ccm einer Trypsinlösung zu 2 Procent; nach 15 Minuten, nach 1, 5, 10, 20, 30 Stunden tödtete man je 2 Frösche und suchte mit dem gewöhnlichen Mittel das Trypsin im Herzen, in den Lungen, in der Leber, in der Milz, in den Nieren und in den Muskeln und erlangte die folgenden Resultate:

Organ	15 Minuten	1 Stunde	5 Stunden	10 Stunden
Lunge	positiv	positiv	negativ	negativ
Herz	„	„	„	„
Leber	„	„	„	„
Milz	„	„	„	„
Nieren	„	„	„	—
	„	„	„	—

Um die Wirkung der Organe auf das Trypsin besser aufzuklären und zu sehen, ob sie das Werk der lebenden Zellen wäre, wie es in ähnlicher Weise der Fall ist bei einigen Giften (Alkaloiden) von Seiten der Leberzellen, ging man zu anderen Experimenten über, indem man das Enzym der Wirkung des Blutes und des Organismus ausserhalb desselben (in vitro) unterwarf. Man tödtete 4 Meerschweinchen, zerrieb gesondert die Organe (Leber, Milz, Muskeln) und unterwarf von 2 Meerschweinchen die zerriebenen Organe der Erhitzung. Man vertheilte sodann alle gesondert in zwei Reihen Kapseln, goss über dieselben 10 Tropfen Trypsin zu 2 Procent in der Art, dass diese Tropfen nicht mit den Kapselwänden in Contact kamen und statt dessen mit den Organen selbst wohl gemischt wurden. Eine Reihe von Kapseln, welche gekochte und nicht gekochte Organe enthielten, wurde sogleich der Prüfung mit Gelatine[1] unterzogen; die andere Reihe hielt man im Brütofen bei der Temperatur von 30°, und nach 24 Stunden machte man die Prüfung derselben auf die gleiche Art. Beide Reihen wurden für 5 Tage im Brütofen gehalten und dann der Temperatur von 0° ausgesetzt, um zu sehen, ob in irgend einer der Kapseln die Gelatine die Eigenschaft verloren hätte, unter der Wirkung der niedrigen Temperatur fest zu werden.

Das Resultat war das folgende: Die Gelatine war völlig gelöst in den sogleich gemachten Proben, sowohl von gekochten, wie von nicht gekochten Organen. Flüssig war sie auch in den Proben von nicht gekochten Organen, die nach 24 Stunden gemacht wurden; völlig solid hingegen in jenen Proben mit nicht gekochten Organen, die auch nach 24 Stunden gemacht wurden.

Dieselben mit den Organen gemachten Proben machte man auch mit dem Blute und erlangte immer dieselben Resultate.

Hieraus schliessen wir, dass das Trypsin von den Organen nicht nur im Organismus, sondern auch in vitro zerstört wird.

Wie erklärt sich diese Thatsache? Der Umstand, dass das Trypsin zerstört wird ausserhalb des Organismus von den Organen im frischen Zustande, und nicht von jenen, die der Erhitzung unterworfen waren, würde auf den Gedanken einer zerstörenden Wirkung des Protoplasmas, auch des todten, auf das Enzym bringen, eine gewiss nicht leicht zu erklärende Sache, weil wir wissen, dass das Trypsin wie die anderen proteolytischen Fermente die Albuminoide modificirt, aber von denselben nicht modificirt und zerstört wird. Wir wären vielleicht versucht, mehr

[1] Man goss davon 10 ccm in die Kapsel und mischte sie recht gut mit der Mischung.

als an eine wirklich zerstörende Wirkung, daran zu denken, dass wenn das Trypsin Molecül für Molecül an die Albuminoidsubstanzen gebunden wäre, es nicht mehr frei auf die Gelatine wirken und von derselben nachgewiesen werden könnte. Unter diesen Voraussetzungen versuchten wir die Molecüle des Trypsins von den Albuminoiden der Organe zu separiren, indem wir uns bemühten das Trypsin zu isoliren, weder mehr noch weniger, als man es macht, wenn man das Trypsin aus dem Pancreas extrahirt. Diese Proben, übrigens verschiedene Male und auf verschiedene Arten wiederholt, gaben immer negative Resultate, indem es niemals gelang, das Trypsin in den verschiedenen Organen nachzuweisen. Man musste also hieraus schliessen, dass die frischen Organe auch ausserhalb des Organismus und nicht der Erhitzung unterworfen, wenn sie mit dem Trypsin in Contact gebracht werden, es nicht mehr nachweisbar machen auch mit dem sensibelsten Reactiv wie mit der Gelatine.

Man suchte auch zu erfahren, ob das unter die Haut oder in die Venen injicirte Trypsin in den Urin überginge, wie es mit dem Pepton, dem Albumin und den verschiedenen colloiden Substanzen geschieht, welche, in den Organismus injicirt, durch den Urin ausgetrieben werden, während sie, physiologisch absorbirt vom Darme, keineswegs in dem Urin nachweisbar sind; ebensowenig ist es das auf diesem Wege absorbirte Trypsin nach den angestellten Untersuchungen.

Man injicirte also subcutan einem Meerschweinchen eine Woche hindurch täglich 2 ^{grm} Pepsin, sterilisirt bei 120° und gelöst in 20 ^{ccm} sterilisirtem Wasser. Täglich suchte man das Trypsin in dem Urin. Das Resultat war völlig positiv. Man konnte alle Tage Spuren von Trypsin in dem Urin nachweisen. Das Trypsin wurde auch an zwei aufeinander folgenden Tagen einem Meerschweinchen injicirt, und nach einer Pause von 4 Tagen wiederholte man die Injection an zwei aufeinander folgenden Tagen. In den Tagen der Pause wurde das Trypsin gesucht, aber man fand es nicht wieder.

Uebergang des in den Organismus injicirten Pepsins in den Urin. — Es ist aus den Arbeiten von Kühne u. A. bekannt, dass in dem Urin ein peptisches Ferment aufgefunden worden ist. Von den meisten Autoren wird angenommen, dass dieses Ferment nichts anderes als Pepsin sei. Indess Schnaupauff[1] gab das Pepsin in starker Dosis Thieren und konnte es in dem Urin nicht wieder finden. Diese Frage, die schon von Grützner bezweifelt wurde, ward auch von uns geprüft. Wir nahmen als Experimentsthier das Meerschweinchen, in dessen Urin

[1] *Dissertation.* Rostock 1888.

nach unseren Untersuchungen in der Regel kein Pepsin vorkommt. Wir injicirten letzteres subcutan, anstatt durch das Maul. 2 Meerschweinchen wurden täglich mit 2 grm sterilisirtem Pepsin injicirt. Jeden Tag suchte man 10 Stunden nach der Injection das Pepsin in dem Urin und fand beständig Spuren davon. Das Pepsin daher, wie das Trypsin, subcutan injicirt, geht in den Urin über, aber sehr langsam; deshalb ist es sehr wahrscheinlich, dass es, durch das Maul eingenommen, sich in dem Urin nicht immer in nachweisbaren Quantitäten findet. Wir suchten das Pepsin auch in den Organen dieser getödteten Meerschweinchen und fanden es nur in mit dem Fibrin kaum nachweisbaren Spuren.

Passiren des Ptyalins, der Diastase und des Emulsins durch die Nieren. — Die Resultate der an diesen Fermenten mit derselben Methode gemachten Proben waren positiv. Auch die Diastase, das Ptyalin und das Emulsin in den Organismus injicirt, passiren die Nieren, aber sehr langsam.

IX. Giftigkeit der Enzyme.

Dieser Gegenstand ist schon anderwärts[1] behandelt worden. Wir bringen aber von den vorgängigen Arbeiten das Folgende zur Stelle.

Die von Bechamp und Baltus, von Nencki und Sahli,[2] von Bergmann, Angeres, Hildebrand, Filehne u. s. w. behauptete Giftigkeit der Enzyme, die schon an und für sich sehr discutabel, wurde von unseren Untersuchungen völlig bestritten.

Bevor man einer Substanz eine besondere Wirkung zuschreibt, ist es nothwendig, dass sich dieselbe im Zustande völliger Reinheit befinde, oder dass man genau die Wirkung der anderen Substanzen kennt, welche sie begleiten. Dies bedachten die vorgenannten Autoren nicht. Die Fermente, welche in starker Dosis direct in die Adern injicirt wurden, waren mit unbekannten Substanzen gemischt, und überdies, da sie nicht sterilisirt worden waren, enthielten sie Bakterien in grosser Quantität. Die von uns angestellte Prüfung von Trypsin-, Ptyalin- u. s. w. Präparaten erlaubt

[1] C. Fermi, Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen. *Archiv für Hygiene.* 1892. Bd. XIV.

[1] C. Fermi u. Pernossi, Sul veleno del tetano. Studio comparativo. *Annali dell' Istituto d'Igiene sperimentale della R. Università di Roma.* Vol. IV. Nuova serie Fasc. I. p. 34.

[2] Nencki u. Sahli, Die Enzyme in der Therapie. *Correspondenzblätter für Schweizer Aerzte.* Nr. 20.

uns diese Behauptung. Das Trypsin, wie man es mit den gewöhnlichen Methoden erlangt, ist reich an Bakterien. Das von Manchen beobachtete Fieber, wie auch die starke Entwickelung der Bakterien im Blute, welche auf die intravenösen Pepsininjectionen folgen würde, und welche von Rosenberg[1] irrig als eine Wirkung einer prädisponirenden Macht des Pepsins zu septicämischen Infectionen interpretirt wurde, würde unsere Art zu sehen stützen. Wenn man die intravenösen Injectionen von gewiss nicht kleinen Quantitäten von Enzymen, wie jene von 0·1 bis 2 grm (Hildebrand) und von 0·15 bis 0·35 grm für jedes Gewichtskilo des Thieres (Nencki und Sahli) von Fermenten, welche jede Keimsorte enthalten, ersetzt durch subcutane Injectionen selbst in stärkerer Dosis (von 2 bis zu 5 grm) von sterilisirten Enzymen, so ertragen die Thiere sie, ohne irgend eine Wirkung davon zu spüren. Wir injicirten Meerschweinchen (siehe den vorhergehenden Paragraphen „Ueber das Schicksal der Enzyme im Organismus") täglich mit 1 bis 2 grm sterilisirtem und für eine Woche wirksamem Pepsin und Trypsin und zur Bestätigung der von einem von uns bei diesem Gegenstand[2] erlangten Resultate, beobachteten wir keine Wirkung auf das Thier. Dagegen starben nach 24 bezw. 48 Stunden alle die Controlthiere, welche mit Lösungen der obengenannten nicht sterilisirten Enzyme injicirt worden waren. Der Mangel an Giftigkeit wird auch durch die Thatsache bewiesen, dass die Enzyme des Speichels, die gastrischen Enzyme, die pankreatischen und jene des gastro-enterischen Canals sich im Organismus beständig erhalten, ohne dass man dadurch irgend eine Störung zu bemerken hätte. Und dass dieser Uebergang von dem gastro-enterischen Canal in den Blutumlauf stattfindet, beweist die Thatsache, dass das Ptyalin und das Pepsin in dem Urin nachweisbar sind.

---

[1] M. Rossbach, *Jahresberichte der Thierchemie.* 1882.

[2] C. Fermi, Weitere Untersuchungen u. s. w. *Archiv für Hygiene.* 1892. Bd. XIV.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Beiträge zur Ernährungsphysiologie des Tuberkelbacillus.[1]

Von

B. Proskauer und **M. Beck.**

I.

In der Bakteriologie war bis vor Kurzem noch allgemein die Ansicht verbreitet, dass die Tuberkelbacillen zu ihrem Wachsthum einen Eiweiss enthaltenden Nährboden brauchen und dass ihr Wachsthum überhaupt ein sehr anspruchsvolles sei. Als Nährboden wurde neben dem Koch'schen Blutserum in der letzten Zeit fast allgemein nur das von Roux angegebene Glycerinagar oder die nach Koch mit 4 Procent Glycerin versetzte peptonhaltige Bouillon verwendet. Es zeigte sich aber nach den Untersuchungen Sander's,[2] dass die Tuberkelbacillen auch auf pflanzlichen Nährböden zu gedeihen vermögen, und dass vor Allem Kartoffelbrühe ihnen zu einem vortrefflichen Wachsthum verhelfe.

Einen weiteren Schritt vorwärts zur Darstellung von eiweiss- bezw. peptonfreien Nährböden für Tuberkelbacillen machte Kühne. Um zu constatiren, ob dieselben für ihr Wachsthum nothwendig Peptone bezw. Albumosen brauchen, hat er wegen der ungleichmässigen Beschaffenheit des Handelspeptons für die von uns bis jetzt empirisch angewandten Nährlösungen, deren Zusammensetzung complicirt und chemisch schwer zu definiren ist, nach dem Vorgange Pasteur's chemisch bekannte Ver-

[1] Eingegangen am 27. Juni 1894.

[2] Sander, Ueber das Wachsthum der Tuberkelbacillen auf pflanzlichen Nährböden. *Archiv für Hygiene.* Bd. XVI.

bindungen substituirt. Auf diese Weise wäre es auch wohl möglich, die dem Tuberculin innewohnende wirksame Substanz, die bei den bisherigen Versuchen zu ihrer Isolirung den aus Albumosen u. dergl. hauptsächlich bestehenden Niederschlägen in verschiedenen Mengen anhaftet, leichter zu isoliren.

In der That lässt es sich denken, dass zu dem Aufbau der Tuberkelbacillen nur ganz bestimmte Stoffe des Nährbodens und diese wieder in bestimmter Menge nothwendig sind, über deren Verbrauch nur ein chemisch genau definirtes Nährmaterial uns Rechenschaft geben kann. Wir müssen nach dem Vorgange der in der Agriculturchemie gemachten Erfahrungen, wo die Art und die Menge der für jede einzelne Pflanzengattung nothwendigen Nährstoffe bestimmt wird, auch den Tuberkelbacillen nur solche Stoffe zuführen, die sie völlig zu resorbiren vermögen. Daher muss uns in ernährungsphysiologischer Beziehung einmal die qualitative Zusammensetzung des Nährmediums interessiren, dann aber auch die Menge des Stoffumsatzes.

Wir haben demnach unsere ganze Arbeit, — die wir auf Veranlassung des Hrn. Geheimrath Koch ausgeführt haben, welchem wir an dieser Stelle für das Interesse und für seine Rathschläge zu grossem Danke verpflichtet sind, — in zwei Theile gegliedert, von denen wir hier zunächst den ersten, den qualitativen Theil folgen lassen, welcher die Beschaffenheit der Nährböden behandelt. Später werden wir über den zweiten Theil unserer Untersuchungen, den quantitativen, also den die Menge der verbrauchten Nährstoffe betreffenden, zusammenhängend berichten.

Kühne[1] hält die organischen Substanzen, die in dem Liebig'schen Fleischextracte vorhanden sind, im Allgemeinen für werthlos und nur die Mineralstoffe desselben zum Aufbau der Mikroorganismen für nothwendig. Deshalb benutzt er für seine Nährlösung die mit Milchsäure angesäuerte Asche des Liebig'schen Fleischextractes. Zum eigentlichen Nährboden giebt Kühne ausserdem den Tuberkelbacillen eine reiche Auswahl bekannter Spaltungsproducte der Proteïne neben anderen für das Wachsthum der Bakterien schon bewährten organischen Verbindungen, ferner eine Schwefelverbindung und fügt dann zum Ganzen die Fleischextractasche, oder eine die letztere ersetzende künstlich zusammengesetzte Flüssigkeit „Aschenersatz" hinzu, welcher hergestellt ist aus:

16·0 grm NaCl,
3·5 „ krystallisirtem Magnesiumsulfat,
1·5 „ gebranntem Gyps,

[1] Kühne, Erfahrungen über Albumosen und Peptone. V. Weitere Untersuchungen über die Proteïne des Tuberculins. *Zeitschrift für Biologie.* Bd. XXX. p. 221.

2·5 grm gebrannter Magnesia,
62·13 „ trockener Pottasche,
7·35 „ Soda,
6·20 „ Ferrum reductum,
95·0 „ Phosphorsäure von 1·3 spec. Gewicht,
50—60 „ Milchsäure von 1·2 spec. Gewicht,

aufgekocht mit 600ccm Wasser. 12ccm dieser Flüssigkeit entsprechen etwa 10grm des käuflichen Liebig'schen Fleischextractes und werden einem Liter Nährflüssigkeit zugesetzt. Die letztere selbst hat folgende Zusammensetzung: auf 1 Liter Flüssigkeit kommen neben 1·2ccm der oben genannten Mineralbestandtheile:

4·0 grm Leucin,
1·0 „ Tyrosin,
2·0 „ Asparagin,
2·0 „ schleimsaures Ammoniak,
0·5 „ Taurin,
40·0 „ Glycerin,
5·0 „ NaCl.

Nicht unerwähnt möchten wir an dieser Stelle lassen, dass schon lange vor dem Bekanntwerden der Kühne'schen Untersuchungen sich einer von uns (Proskauer) nach dem Vorgange Nägeli's u. A. mit der Herstellung eines wesentlich aus Asparagin bestehenden eiweiss- und peptonfreien Nährbodens beschäftigt hat. Wir haben aber trotzdem die Kühne'schen Untersuchungen aufgenommen und uns von der Ueppigkeit des Wachsthums der Tuberkelbacillen auf der von Kühne angegebenen Nährlösung überzeugt. Wir konnten sehen, dass schon 4 Wochen nach der Impfung die Oberfläche der in Erlenmeyer'schen Kölbchen befindlichen Nährflüssigkeit mit einer dicken Haut von Tuberkelbacillen überzogen war; selbst bei Verdünnung der Lösung mit demselben Volumen Wasser konnte das Gleiche beobachtet werden.

Die Kühne'sche Lösung ist aber immer noch eine ziemlich complicirt zusammengesetzte und dürfte sich für die Anlage der Culturen in grösserem Maassstabe, u. A. schon wegen ihres hohen Preises, kaum empfehlen. Besonders zeitraubend ist die Darstellung der aus dem Fleischextract durch Veraschung gewonnenen Mineralstofflösung, wogegen der zu gleichem Zwecke von ihm empfohlene künstliche „Aschenersatz" leicht zu gewinnen ist.

Aus diesem Grunde haben wir eine Reihe von Versuchen ausgeführt, welche eine Vereinfachung einmal der den Kohlenstoff und den Stickstoff liefernden, dann aber auch der mineralischen Nährstoffe anstrebten. Kühne selbst hat bereits an eine Vereinfachung seines Nährgemisches gedacht

und zu diesem Zwecke einige der organischen Verbindungen weggelassen. Auch hinsichtlich der Mineralsalze finden sich in seiner Arbeit Andeutungen, welche eine Beschränkung der Anzahl derselben betreffen. So giebt Kühne an, dass auf einer „Pflanzennährlösung", welche in 100^{ccm} 0·2 Calciumnitrat, 0·05 Kaliumchlorid, 0·05 Magnesiumsulfat und 0·05 Monokaliumphosphat und ausserdem 3^{grm} Glycerin enthielt, die Tuberkelbacillen einen — wenn auch sehr geringen — Fortschritt in ihrem Wachsthum zeigten.

Um zu erfahren, welche von den oben aufgezählten Kohlenstoff- und Stickstoffverbindungen die Tuberkelbacillen zum Aufbau ihres Körpers bedürfen, gingen wir von der gesammten Kühne'schen Nährlösung aus und liessen immer eine der organischen Verbindungen in derselben fort. Als mineralische Nährstoffe benutzten wir bald die nach Kühne's Vorschrift aus dem Fleischextract gewonnenen Mineralsubstanzen, bald seinen „Aschenersatz" in der von ihm angegebenen Menge, welche beide sich im grossen Ganzen bezüglich ihrer Nährkraft als gleichwerthig erwiesen hatten.

Wir haben auf Tabelle I die Versuche zusammengestellt, wie sie sich ergaben nach Auslassung je einer der organischen Nährsubstanzen.

Tabelle I.

Zusammensetzung des Nährbodens für 100^{ccm} Flüssigkeit	Geimpft am	Wachsthum nach			
		8—14 Tagen	4 Wochen	6—8 Wochen	12 Wochen
Leucin 0, Tyrosin 0·1, Asparagin 0·2, schleimsaures Ammoniak 0·2, Taurin 0·05, Glycerin 4·0, NaCl 0·5, 1·2 ^{ccm} Aschenersatz	21./V. 93	+ [1]	++	++	untergesunken
Leucin 0·4, Tyrosin 0, sonst wie oben	„	+++	+++	+++	+++
Wie oben, nur Asparagin 0	„	+++	+++	+++	+++
Wie oben, nur schleimsaur. Ammoniak 0	„	+++	+++	+++	+++
Wie oben, nur Taurin 0	„	+++	+++	+++	+++

[1] Das merkbare Eintreten des Wachsthums ist mit + bezeichnet; mit ++ wurde bezeichnet, sobald etwa die Hälfte der Flüssigkeitsoberfläche bedeckt war. +++ bezeichnen vollständiges Bedecktsein der Oberfläche.

Aus diesen Resultaten entnehmen wir, dass die Tuberkelbacillen auf dem leucinfreien Nährboden etwas schlechter gewachsen sind, als auf den leucinhaltigen. Schon nach diesem ersten Versuche mussten wir daher dem Leucin eine gewisse Nährkraft den Tuberkelbacillen gegenüber zuschreiben. Wir werden aus dem Folgenden ersehen, dass dieser Schluss sich sehr oft bestätigt hat.

Es lag nahe, dem Kühne'schen Nährboden nunmehr je zwei der kohlenstoffhaltigen Substanzen zu entziehen, um auf diese Weise seinen allmählichen Abbau zu bewerkstelligen, und um schliesslich zu denjenigen Nährstoffen zu gelangen, welche das Fortkommen der Tuberkelbacillen nicht allein zu unterhalten vermögen, sondern auch für ihr Wachsthum am vortheilhaftesten sind. Auf Tabelle II sind demgemäss abwechselnd von den fünf Kühne'schen organischen Nährstoffen je zwei weggelassen. Aschenersatz 1·2 ccm pro 100 Flüssigkeit.

Tabelle II.

Nummer	Zusammensetzung des Nährbodens für 100 ccm Flüssigkeit	Geimpft am	Wachsthum nach			
			8—14 Tagen	4 Wochen	6—8 Wochen	12 Wochen
1	Leucin 0·4, Tyrosin 0·1, Asparagin 0·3, schleims. Ammon. 0, Taurin 0, NaCl 0·5, Glycerin 4	1893 22./VII.	+++	+++	+++	+++
2	Leucin 0·4, Tyrosin 0·1, Asparagin 0, schleims. Ammon 0·2, Taurin 0, NaCl 0·5, Glycerin 4	„	+	+++	+++	untergesunken
3	Leucin 0·4, Tyrosin 0, Asparagin 0·2, schleims. Ammon 0·2, Taurin 0, NaCl 0·5, Glycerin 4	„	+	+++	+++	+++ sehr üppig
4	Leucin 0, Tyrosin 0·1, Asparagin 0·2, schleims. Ammon 0·2, Taurin 0, NaCl 0·5, Glycerin 4	„	+	++	++	+++
5	Leucin 0·4, Tyrosin 0·1, Asparagin 0, schleims. Ammon 0, Taurin 0·05, NaCl 0·5, Glycerin 4	„	+	++	++	nichtweiter gewachsen
6	Leucin 0·4, Tyrosin 0, Asparagin 0·2, schleims. Ammon 0, Taurin 0·05, NaCl 0·5, Glycerin 4	„	+	+++	+++	+++
7	Leucin 0, Tyrosin 0·1, Asparagin 0·2, schleims. Ammon 0, Taurin 0·05, NaCl 0·5, Glycerin 4	„	+	+	+	++

Tabelle II (Fortsetzung).

Nummer	Zusammensetzung des Nährbodens für 100 ccm Flüssigkeit	Geimpft am	Wachsthum nach			
			8—14 Tagen	4 Wochen	6—8 Wochen	12 Wochen
8	Leucin 0·4, Tyrosin 0, Asparagin 0, schleims. Ammon 0·2, Taurin 0·05, NaCl 0·5, Glycerin 4	1893 22./VII.	+	+++	+++	sehr üppig
9	Leucin 0, Tyrosin 0·1, Asparagin 0, schleims. Ammon 0·2, Taurin 0·05, NaCl 0·5, Glycerin 4	„	+	++	++	++
10	Leucin 0, Tyrosin 0, Asparagin 0·2, schleims. Ammon 0·2, Taurin 0·05, NaCl 0·5, Glycerin 4	„	+	+++	+++	+++

Wir können dazu bemerken, dass das Wachsthum sich Anfangs schlechter anliess da wo Leucin oder Asparagin oder beide zusammen fehlten. Dies geht u. A. unzweideutig aus Nr. 9 hervor.

Nunmehr wurden drei der organischen Substanzen weggelassen, wobei sich ergab, dass auf den Leucin und Asparagin bezw. Leucin und schleimsaures Ammon enthaltenden Flüssigkeiten, welche wie sonst 4 Procent Glycerin, 0·5 Procent NaCl und 1·2 ccm Aschenersatz enthielten, die Tuberkelbacillen ebenso üppig wuchsen, wie in der ursprünglichen Kühne'schen Nährflüssigkeit, dagegen war auf den nur Leucin und Tyrosin enthaltenden Substraten das Wachsthum ein geringeres. Auf Leucin und Taurin zeigte sich überhaupt kein Wachsthum. Auch andere Versuche berechtigen uns zu dem Schlusse, dass das Taurin geradezu hemmend auf die Entwickelung der Tuberkelbacillen zu wirken vermag. Wir haben in Folge dessen das Taurin in unseren weiteren Versuchsreihen nicht mehr zur Anwendung gebracht.

Es blieb uns schliesslich nur noch übrig, die einzelnen organischen Substanzen für sich zu prüfen. Dabei konnten wir constatiren, dass in den Verhältnissen, wie sie Kühne anwendet, nur auf Leucin und auf Asparagin allein ein befriedigendes Wachsthum der Tuberkelbacillen stattfand, während die übrigen auch nicht die Spur eines Wachsthums zuliessen. Beim Leucin und Asparagin vollzog sich aber noch die Entwickelung der Tuberkelbacillen, wenn wir nur 0·2 procent. Lösungen davon benützten.

An dieser Stelle möchten wir einfügen, dass wir im Anfang unserer Untersuchungen nach der Vorschrift von Kühne ein Leucin angewendet haben, das von Grübler in Leipzig durch Trypsinverdauung hergestellt

war. Wir fanden aber, dass jedes andere Leucin, z. B. das von Kahlbaum bezogene, dem Grübler'schen an Nährwerth gleichkam.

Um aber für das theuere Leucin überhaupt einen billigeren Ersatz zu finden, suchten wir in der Reihe der organischen Verbindungen, welcher das Leucin angehört, also unter den Amidosäuren. Hierbei mussten wir selbstredend vor Allem auf das Alanin [Amidomilchsäure $CH_3—CH(NH_2)—COOH$] kommen.

In denselben Mengenverhältnissen wie das Leucin (von 0·4 bis 0·2 Procent abwärts) in Verbindung mit den Kühne'schen Mineralsalzen, 4 Procent Glycerin und 0·5 Procent Kochsalz, zeigte das Alanin sich als Nährstoff dem Leucin ebenbürtig. Wurde es, wie früher das Leucin, mit noch einem zweiten der Kühne'schen Kohlenstoffverbindungen zusammen gelöst, so traten genau dieselben Wachsthumsverhältnisse wie bei der Combination des Leucins mit der betreffenden Verbindung ein. So konnten die Tuberkelbacillen z. B. bei

0·4 grm Alanin, 4·0 grm Glycerin,
0·2 „ Asparagin, 0·5 „ Kochsalz,
1·2 ccm Aschenersatz in 100 ccm Flüssigkeit

zu einem üppigen Wachsthum gebracht werden. Das Gleiche war der Fall bei Combination mit schleimsaurem Ammon.

0·4 Procent Alanin,
0·3 „ Asparagin,
0·3 „ schleimsaures Ammon,
im Uebrigen wie oben,

gaben einen Nährboden ab, der dem entsprechenden leucinhaltigen Nährboden in nichts nachstand. Alanin und Tyrosin zusammen verhielten sich wie Leucin + Tyrosin: das Wachsthum der Tuberkelbacillen war ein beschränktes.

Auch die dem Alanin an Kohlenstoffgehalt vorhergehende Amidosäure, die Amidoessigsäure oder das Glycocoll ($CH_2 \cdot NH_2—COOH$), in einem Procentgehalt von 0·3 angewendet, gab bei sonst gleicher Zusammensetzung der Nährflüssigkeit (Glycerin 4 Procent, NaCl 0·5 Procent und 1·2 ccm Kühne'sche Mineralösung) das nämliche Resultat wie die beiden anderen Amidosäuren.

Hieraus ersehen wir schon, dass die Amidosäuren, denn auch das Asparagin kann man dazu rechnen, als bevorzugte Nährstoffe für die Tuberkelbacillen zu gelten haben. Es lässt sich wohl annehmen, dass auch die übrigen Amidosäuren sich ebenso verhalten wie diese drei gewählten Repräsentanten. Dagegen scheinen die substituirten Amidosäuren, wie wir dies bei Versuchen einmal mit Sarcosin (Methylglycocoll) 0·4 Procent,

ferner mit Betain (Trimethylglycin), das wir als Chlorhydrat 0·4 procentig anwandten, drittens mit einer kaltgesättigten Lösung von Hippursäure (Benzoylglycocoll) wahrnahmen, für die Ernährung des Tuberkelbacillus sich nicht zu eignen, wenigstens konnten wir kein Wachsthum auf den diese Verbindungen enthaltenden Nährböden sehen. Auch das Formamid haben wir zu unseren Versuchen herangezogen, jedoch ohne Erfolg.

Von dem Gedanken ausgehend, dass bei Gegenwart kohlenstoffreicher und durch Mikroorganismen leicht zersetzbarer organischer Verbindungen das Gedeihen der Tuberkelbacillen gefördert werde, haben wir die drei genannten Amidosäuren Leucin, Alanin und Glycocoll mit Dextrose zusammen verwendet: je 0·4 Procent der ersteren mit 0·2 Procent Dextrose, ausserdem 4 Procent Glycerin, 0·5 Procent NaCl und 1·2 ccm Mineralstofflösung gaben einen Nährboden ab, auf welchem 4 Wochen nach der Impfung fast die ganze Oberfläche mit einer Bakterienhaut bedeckt war. Sicherem Anschein nach hatte die Dextrose fördernd auf das Wachsthum der Tuberkelbacillen eingewirkt.

Es lag daher nahe, den Traubenzucker direct in Verbindung mit einem einfachen Ammoniumsalz, welch' letzteres den Stickstoff für die Ernährung der Tuberkelbacillen liefern sollte, zu verwenden. Es zeigte sich in der That, dass auf einem Nährboden, der folgendermassen zusammengesetzt war: Traubenzucker 1 Procent, Salmiak 0·1 Procent, Kochsalz 0·5 Procent, Glycerin 4 Procent, das Wachsthum der Tuberkelbacillen ein immerhin befriedigendes war. Wir haben dieses Ergebniss später, als wir ein einfacheres und besseres Gemenge von Mineralsubstanzen kennen gelernt hatten, weiter verwerthen können.

Besser als in der vorhergehenden Lösung kamen die Tuberkelbacillen auf einer 0·2 procentigen Glycosaminlösung fort bei sonst gleicher Zusammensetzung des Nährbodens. Sie waren hier nach drei Wochen ziemlich kräftig entwickelt.

Levulinsäure 0·4 Procent, die wir zusammen mit 0·2 Procent schleimsaurem Ammon benutzten, ergab kein positives Resultat.

Des Weiteren suchten wir zu ermitteln, wie sich als Kohlenstoff- und zugleich als Stickstoffquelle der Harnstoff, die Harnsäure und Abkömmlinge beider verhielten. Neben diesen Substanzen benutzten wir nur 4 Procent Glycerin, 0·5 Procent NaCl und 1·2 ccm Kühne'sche Fleischextractasche bezw. „Aschenersatz".

Der Harnstoff in 0·6 procentiger Lösung gab kein Resultat;
Alloxan (Mesoxalylharnstoff) 0·4 Procent ebenso,
Alloxantin in 0.4 procentiger Lösung ebenso,
Allantoin in 0·4 procentiger Lösung ebenso.
Die Harnsäure, welche wir in einer Menge von 0·3 grm in 150 Wasser

aufschwemmten, in der Voraussetzung, dass, wenn sie als Nährstoff resorbirt, auch allmählich von den Tuberkelbacillen gelöst würde, liess zwar Anfangs ein ganz geringes Wachsthum erkennen, bald darauf aber wurden die Bakterien roth, ein Zeichen, dass sie abgestorben waren.

Das Caffeïn (Trimethylxanthin), als Vertreter der Xanthingruppe, liess in 0·4 procentiger Lösung keine Entwickelung zu.

Auf Guanin, welches zu 0·4 Procent der glycerin- und kochsalzhaltigen Aschenlösung zugesetzt wurde, liess sich nur ein kümmerliches Fortkommen erkennen.

Guanidinchlorhydrat (Imidoharnstoff) 0·4 Proc. bewährte sich nicht.

Das Lecithin, in Verbindung mit Glycogen, mit und ohne Glycerin, erwies sich, wie die Versuche zeigten, als ungeeignet für die Ernährung der Tuberkelbacillen: Das Impfmaterial sank nach kurzer Zeit in der Flüssigkeit unter. Letzteres konnte auch nicht verhütet werden, als wir der Flüssigkeit durch Zusatz von Traubenzucker, Dextrin u. dergl. ein höheres specifisches Gewicht zu geben suchten.

Schliesslich wollen wir noch erwähnen, dass auf einer 0·4 Procent Glycerin enthaltenden (also peptonfreien) Lösung von Liebig'schem Fleischextract die Tuberkelbacillen im Anfang etwas langsamer wuchsen, später aber ziemlich üppig gediehen.

Der aus dem Liebig'schen Fleischextract mit absolutem Alkohol gewonnene Auszug war selbst bei Gegenwart des Kühne'schen „Aschenersatzes" wenig geeignet als Nährboden. Wahrscheinlich hatte sich bei der Entfernung des Alkohols durch Destillation ein Theil jener stickstoffhaltigen Substanzen zersetzt, welchen die Bacillen ihren Stickstoff entnehmen, denn während der Destillation entwichen grosse Mengen ammoniakalisch riechender und reagirender Verbindungen. Der in Alkohol unlösliche Theil des Fleischextractes, der mit und ohne Kühne'scher Mineralstofflösung angesetzt war, liess kein bemerkenswerthes Wachsthum zu.

Um zu sehen, ob die Tuberkelbacillen ihren Stickstoffbedarf aus der Luft zu beziehen vermögen, haben wir eine nur 4 Procent Glycerin enthaltende Flüssigkeit, der wie üblich, 0·5 Procent NaCl und 1·2 ccm Aschenersatz bezw. Fleischextractasche zugesetzt war, geimpft, jedoch ohne ein Ergebniss zu erzielen. Die Tuberkelbacillen brauchen also gelöste N-haltige Stoffe zum Aufbau ihres Körpers.

Vorstehend hatten wir uns darüber orientirt, welche Arten organischer Verbindungen den Tuberkelbacillen als Nährstoff dienen können und dabei gefunden, dass selbst Traubenzucker und Salmiak als Kohlenstoff- und Stickstoffquellen für ihre Ernährung anzusehen sind. Nunmehr legten wir uns die gleiche Frage für die Mineralsubstanzen vor, denn bei der verhältnissmässig einfachen Zusammensetzung der Asche, welche die

Tuberkelbacillen bei der Verbrennung liefern, mussten wir annehmen, dass unter den vielen von Kühne angewandten Mineralsalzen schon wenige als Tuberkeldünger ausreichen würden.

In erster Linie suchten wir diejenigen Aschenbestandtheile des Fleischextractes zu verwerthen, welche in Wasser oder in Salzsäure bezw. Milchsäure löslich sind. Damit wollten wir zugleich eine Vereinfachung der Vorschrift für die Darstellung der Kühne'schen Fleischextractasche verbinden, falls andere nach gleicher Richtung hin im Gange befindliche Versuche keinen Erfolg gehabt hätten.

Die Aschenlösung wurde so gewählt, dass 5 ccm derselben stets 1 grm Fleischextract entsprachen. Diese Menge wurde auf 100 ccm aufgefüllt (= 1 Procent Fleischextractlösung) und ausserdem mit 4 Procent Glycerin, 0·5 Procent Kochsalz und 0·3 Procent Leucin bezw. Alanin versetzt. Die Resultate fielen aber hierbei nicht günstig aus, weshalb wir nun als Ausgangspunkt eine Pflanzenasche, nämlich die Cigarrenasche, wählten. Diese wurde mit Milchsäure (10 procentige Lösung) extrahirt und in solcher Menge als Nährboden verwandt, dass die Nährflüssigkeit 0·5 Procent Mineralsubstanzen enthielt. Wir konnten aber auch hier kein Wachsthum bemerken. Auf einem rein wässerigen Auszug der Cigarrenasche wuchsen die Tuberkelbacillen nur sehr kümmerlich.

Ferner benutzten wir die Asche der Tuberkelbacillen selbst neben Leucin und Alanin. 1·8 grm mit Alkohol abgetödtete und getrocknete Tuberkelbacillen lieferten beim Veraschen 0·125 grm mineralischen Rückstand, der sich in ganz verdünnter Milchsäurelösung fast völlig auflöste. 100 ccm dieser Lösung wurden mit 0·4 Procent Leucin und 0·1 Procent Alanin, ein Verhältniss, das sich sonst gut bewährte, ausserdem mit 4 Procent Glycerin und 0·5 Procent Kochsalz zusammengebracht und geimpft; das Resultat ermuthigte nicht zu weiteren Versuchen.

Auf dem Uschinsky'schen Nährboden,[1] der der Hauptsache nach aus Ammoniumlactat 1 Procent, Kochsalz 0·5 Procent, Calciumchlorid 0·01 Procent, Magnesiumsulfat 0·02 Procent und Dikaliumphosphat 0·02 Procent besteht und dem wir noch 4 Procent Glycerin zufügten, war kein Wachsthum zu constatiren.

Wir haben uns ferner, ausgehend von der Zusammensetzung der Tuberkelbacillenasche, einen Nährboden bereitet, welcher 0·25 Procent Natriumphosphat, 0·125 Procent Magnesiumchlorid und 0·5 Procent Kochsalz als Mineralsubstanzen enthielt; als kohlenstoff- und stickstoffhaltige Nährstoffe wählten wir 4 Procent Glycerin und 0·4 Procent Leucin. Dem Nährboden war noch ein kleiner Krystall von schwefelsaurem Kalium zugesetzt worden, welches als schwefelhaltiger Nährstoff dienen sollte. Auf

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIV. Nr. 10.

diesem sehr einfachen Nährboden zeigten die Tuberkelbacillen Anfangs ein sehr schwaches Wachsthum, später aber, nach vier Wochen, hatte dasselbe bedeutende Fortschritte gemacht und nach acht Wochen war die ganze Oberfläche mit einer schon im Untersinken begriffenen starken Decke von Tuberkelbacillen versehen. Dieser Versuch war der Ausgangspunkt für unsere weiteren Ermittelungen, denn wir erfuhren dadurch zunächst, dass von den Mineralstoffen ein Alkaliphosphat, ein Magnesiumsalz und geringe Mengen eines Sulfates bereits ausreichend seien. Bald hatten wir auch gemerkt, dass selbst das Kochsalz entbehrlich ist.

Während wir mit diesen letzteren Versuchen uns beschäftigten, erschien die Arbeit von Remy und Sugg,[1] in welcher ein von Petermann für die diagnostische Differenzirung der Typhusbacillen empfohlener Nährboden beschrieben ist. Derselbe besteht aus 0·1 Procent Traubenzucker, 0·5 Procent Asparagin, 0·075 Procent Citronensäure; als Mineralsubstanzen 0·5 Procent Trikaliumphosphat, 0·25 Procent Magnesiumsulfat, 0·25 Procent Kaliumsulfat und 0·15 Procent Kochsalz.

Die grosse Aehnlichkeit, welche diese Mineralstoffmischung mit derjenigen besitzt, welche wir bereits mit Erfolg angewendet hatten, veranlasste uns, diesen Nährboden noch mit 4 Procent Glycerin zu versetzen und für die Anlage von Tuberkelculturen zu verwerthen. Am 12. IX. 1893 wurde der erste Versuch angesetzt und am 13. X. 1893 bewies uns die Besichtigung der Culturen, dass bei Gegenwart von Glycerin auch der „Petermann'sche Nährboden" für die Züchtung der Tuberkelbacillen ebenso vortheilhaft sei, wie derjenige von Kühne. Nach den Erfahrungen, welche wir bisher gemacht und oben mitgetheilt hatten, musste sich auch dieser Nährboden noch bedeutend einfacher gestalten lassen. Wir verfuhren dabei in der gleichen Weise wie früher bei dem Abbau des Kühne'schen Nährbodens, indem wir von den organischen Stoffen einmal die Glycose wegliessen, also nur Asparagin und Citronensäure nahmen, dann wieder die Citronensäure wegliessen und Asparagin und Glycose anwandten, schliesslich Citronensäure und Glycose zusammen wegliessen, so dass wir nur noch Asparagin hatten. Auch andere organische Verbindungen zogen wir in den Bereich unserer Untersuchungen. Wie die nachstehenden Zusammenstellungen zeigen, konnten wir mit Vortheil selbst solche kohlenstoffhaltige Verbindungen hier verwenden, welche uns bei den früheren Versuchen mit den Kühne'schen Mineralstoffen im Stiche gelassen hatten.

Da der eine von uns (Proskauer) durch zahlreiche Bestimmungen festgestellt hatte, dass in einer gewöhnlichen Koch'schen, Glycerin und

[1] *Travaux de laboratoire d'Hyg. et Bact. de Gand.* 1893. Bd. I. (2). p. 68.

Pepton enthaltenden Fleischbrühe selbst bei einem Gehalt von 2 bis 4 Procent Glycerin derselben nach 8 wöchentlichem üppigen Wachsthum höchstens 1·5 Procent Glycerin von den Tuberkelbacillen aufgebraucht werden, dass ferner selbst bei 1 Procent Glycerin die Tuberkelbacillen noch gut fortkommen, so konnten wir auch bezüglich des Glycerins eine Verminderung auf 1 bezw. 1·5 Procent eintreten lassen. Ueber die Methode der Glycerinbestimmung und die Wiedergabe der einzelnen Resultate wird im Anschluss an die demnächst erscheinende Arbeit über den quantitativen Verbrauch der einzelnen Nährstoffe Mittheilung gemacht werden.

Alsdann haben wir definitiv nachgewiesen, was wir vorhin schon angedeutet hatten, dass auch das Kochsalz vollständig entbehrlich ist.[1] Schliesslich konnte auch auf das Kaliumsulfat verzichtet werden, weil in einer Mischung von Kaliumphosphat und Magnesiumsulfat die Bestandtheile dieses Salzes bereits anwesend sind. Von den drei chemisch möglichen Kaliumphosphaten wählten wir aus chemischen Gründen das Monokaliumphosphat.

Tabelle III giebt uns Auskunft über diese Versuche, welchen ausserdem noch solche hinzugefügt sind, wo wir das Asparagin in Verbindung mit Stoffen, welche die Citronensäure ersetzen sollen, benutzt haben. Bei einem Theil dieser Versuche tritt ein Ersatz von Magnesiumsulfat durch citronensaure Magnesia ein.

Tabelle III.

Nummer	Organ. Substanzen in Proc.		Mineralsalze in Proc.	Geimpft	Wachsthum nach			
					8—14 Tagen	4 Woch.	6—8 Woch.	12 Woch.
1	Asparagin	0·5	0·5 Kalium-phosphat	14./IX. 93	++	+++	—	—
	Citronensäure	0·075						
	Glycose	1·0	0·25 Magnesium-sulfat					
	Glycerin	4·0	0·25 K_2SO_4					
			0·15 NaCl					
2	Asparagin	0·5	„	19./XI. „	++	+++	+++	+++
	Citronensäure	0·075						
	Glycose	—						
	Glycerin	4·0						
3	Asparagin	0·5	„	19. XI. „	++	+++	+++	+++
	Citronensäure	—						
	Glycose	1·0						
	Glycerin	4·0						

[1] Eine Analyse der Asche von Tuberkelbacillen hat uns schon früher gezeigt, dass darin nur Spuren von Chloriden vorhanden sind. Dieselben stammten höchstwahrscheinlich von den den Bacillenleibern noch anhängenden Substanzen des Nährbodens ab, welche sich durch Auswaschen nicht vollständig entfernen liessen.

Tabelle III. (Fortsetzung.)

Nummer	Organ. Substanzen in Proc.	Mineralsalze in Proc.	Geimpft	Wachsthum nach 8—14 Tagen	4 Woch.	6—8 Woch.	12 Woch.
4	Asparagin 0·5 Citronensäure — Glycose — Glycerin 4·0	Wie in Nr. 1	19./XI. 93	+	++	+++	+++
5	Wie Nr. 4 nur 1·5 Glycerin	„	27./XI. 93	++	++	+++	+++
6	Wie Nr. 1 ohne Glycerin	„	„	?[1]	?	?	?
7	Asparagin 0·5 Glycerin 1·0	„	„	+	+	++	+++
8	Wie Nr. 2 nur Glycerin 1·0	„ ohne Kochsalz „ Kalium-sulfat	5./XII. 93	+	++	++	++
9	Asparagin 0·5 Milchsäure 0·1 Glycerin 1·0	Salze wie in Nr. 8	8./XII. 93	+	++	++	+++
10	Asparagin 0·5 Weinsäure 0·075 Glycerin 1·0	„	„	+	+	++	+++
11	Asparagin 0·5 Aepfelsäure 0·075 Glycerin 1·0	„	„	+	++	+++	+++
12	Asparagin 0·5 Bernsteinsäure 0·075 Glycerin 1·0	„	„	+	+	++	+++
13	Asparagin 0·5 Asparaginsäure 0·075 Glycerin 1·0	„	„	+	++	++	+++
14	Asparagin 0·5 Alanin 0·1 Citronensäure 0·1 Glycerin 1·0	„	23./XII. 93	nach 8 Tg.? nach 14 Tg. ++	+++	+++	+++
15	Asparagin 0·5 Alanin 0·1 Glycerin 1·5	„	„	++	+++[2]	+++	+++
16	Asparagin 0·5 Glycerinsäure 0·075 Glycerin 1·0	„	„	+	++[3]	+++	+++
17	Asparagin 0·5 Fumarsäure 0·075 Glycerin 1·5	„	„	+++	+++	+++	+++

[1] Kümmerliches, kaum merkbares Wachsthum. [2] Nach 3 Wochen. [3] Nach 3 Wochen.

Tabelle III. (Fortsetzung.)

Nummer	Organ. Substanzen in Proc.	Mineralsalze in Proc.	Geimpft	Wachsthum nach			
				8—14 Tagen	4 Woch.	6—8 Woch.	12 Woch.
18	Asparagin 0·5 Aconitsäure 0·075 Glycerin 1·5	Salze wie in Nr. 8	23./XII. 93	+	+++[1]	+++	+++
19	Asparagin 0·5 Itaconsäure 0·075 Glycerin 1·5	„	„	+	++	+++	+++
20	Asparagin 0·5 Citraconsäure 0·075 Glycerin 1·5	„	„	+	++	+++	+++
21	Asparagin 0·5 Biuret 0·075 Glycerin 1·0	„	„	+	++	+++	+++
22	Asparagin 0·5 citronensaure Magnesia 0·25 Glycerin 1·5	$MgSO_4$ 0·06 KH_2PO_4 0·5	„	+++	+++	+++	+++
23	Wie Nr. 22	$MgSO_4$ 0·06 KH_2PO_4 0·3	„	++	+++	+++	+++
24	Wie Nr. 22	Wie Nr. 22[2]	26./I. 94	roth	—	—	—

[1] Nach 3 Wochen. [2] Natriumfrei, mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht.

Wir sehen aus obiger Zusammenstellung, dass bei Gegenwart von kohlenstoffreichen Verbindungen, wie Citronensäure und Zucker, die Wirkung des Asparagins unterstützt wird und dass wir die Citronensäure auch durch andere Säuren, die nicht in die Citronensäurereihe gehören, mit Erfolg ersetzen können. Wir wollen gleich an dieser Stelle bemerken, dass es auch fettsaure Salze giebt, welche, wie die Citronensäure, als Nährstoffe den Tuberkelbacillen dargereicht werden können.

Die Versuche, bei denen wir mit dem Glyceringehalt bis auf 1 Procent heruntergegangen sind, beweisen, dass, wie schon oben bemerkt, dieser Procentgehalt für die Ernährung der Tuberkelbacillen zur Noth genügen dürfte. Der Ersatz eines Theiles des Magnesiumsulfats durch citronensaure Magnesia förderte die Entwickelung der Bacillen bedeutend (Nr. 22 u. 23).

Der Versuch Nr. 5 hat uns wieder gezeigt, dass das Asparagin allein neben 1·5 Procent Glycerin als organischer Nährstoff allen Anforderungen genügt und möchten wir gleich in diesem Theil anführen, dass wir mit dem Asparagingehalt sogar bis auf 0·1 Procent herabgehen konnten. Das Wachsthum auf solchen Nährböden mit absteigendem Asparagingehalt führt Tabelle IV vor.

Tabelle IV. Asparagin-Abstufungen.

Nummer	Organische Substanzen in Proc.	Mineralsubstanzen in Proc.	Geimpft	Wachsthum nach 8 Tagen	14 Tagen	4 Woch.	8 Woch.	12 Woch.
1	Asparagin 0·1 Glycerin 1·5	$MgSO_4$ 0·25 KH_2PO_4 0·5	2./I. 94 26. I. „	—	—	— ++	++ ++	+++ ++
2	Asparagin 0·2 Glycerin 1·5	„	2./I. „ 26./I. „	—	—	— +++	++ +++	+++ +++
3	Asparagin 0·3 Glycerin 1·5	„	26./I. „	—	—	++	+++	+++
4	Asparagin 0·4 Glycerin 1·5	„	„	—	+	+++	+++	+++
5	Asparagin 0·5 Glycerin 1·5	„	„	—	+	+++	+++	+++
6	Asparagin 0·6 Glycerin 1·5	„	„	—	+	+++	+++	+++

Bei der Prüfung des Kühne'schen Nährbodens wurde schon angegeben, dass Traubenzucker in Verbindung mit Salmiak befähigt ist, als Nährmaterial für die Tuberkelbacillen zu dienen. Dieser Versuch wurde wiederholt, indem wir statt der Kühne'schen Salze unsere einfache Mineralsalzmischung (Tab. III Nr. 8 u. s. w.) anwandten. Ausser dem Ammoniumchlorid nahmen wir auch Ammoniumsulfat und Ammoniumnitrat; ebenso wurde milchsaures und weinsaures Ammonium verwendet und zwar mit Erfolg wie nachstehende Tabelle V zeigt. Besonders hervorheben möchten wir den Versuch Nr. 4, 6 und 7 nachstehender Zusammenstellung.

Tabelle V.

Nummer	Kohlenstoff- und Stickstoffquelle in Procenten		Mineralsubstanzen in Proc.	Geimpft	Wachsthum nach 8 Tagen	14 Tagen	3 Woch.	4 Woch. u. spät.
1	Traubenzucker Citronensäure Salmiak Glycerin	1·0 0·075 0·2 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25 K_2SO_4 0·25 NaCl 0·12	31./XII. 93	+	+++	+++	+++ sinkt unter
2	Traubenzucker Salmiak Glycerin	1·0 0·2 1·5	„	„	+	++	+++	+++[1]
3	Wie Nr. 2		KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	17./I. 94	+	+	+++	+++

[1] Sehr dickes Wachsthum.

Tabelle V (Fortsetzung).

Nummer	Kohlenstoff- und Stickstoffquelle in Procenten	Mineral-Substanzen in Proc.	Geimpft	Wachsthum nach 8 Tagen	14 Tagen	3 Woch.	4 Woch. u. spät.
4	Traubenzucker 1·0 Ammonsulfat 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 Magnesium-citronat 0·25	17./I. 94	+	++	+++ fängt an unterzusink.	+++[1]
5	Traubenzucker 1·0 Ammoniumnitrat 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	20./I. 94	+	+	+	++
6	Traubenzucker 1·0 Weinsaur. Ammon 0·2 Glycerin 1·5	Wie Nr. 1	31./XII. 93	+	+++ dick	+++[2]	+++
7	Wie Nr. 6	Wie Nr. 3	17./I. 94	+	++	+++	+++
8	Traubenzucker 1·0 Milchsaur. Ammon 0·2 Glycerin 1·5	Wie Nr. 1	31./XII. 93	+	+	++	+++ sinkt unter

[1] Nach 8 Wochen: sinkt unter, wächst aber an der Oberfläche weiter.
[2] Sinkt unter, wächst an der Oberfläche weiter.

Zu dieser Tabelle ist zu bemerken, dass die Flüssigkeit in Folge der Einwirkung des Alkalis auf den Zucker eine tiefbraune Färbung angenommen hatte. Die darauf geimpften Culturen wuchsen stark in die Dicke und ein grosser Theil der Bakterienhaut sank in Folge der eigenen Schwere zu Boden, während die auf der Oberfläche zurückgebliebenen Keime sich von Neuem entwickelten.

Es folgen im Anschluss daran einige Versuche über den Nährwerth der Kohlehydrate und der denselben nahestehenden Verbindungen (Tab. VI bis IX). Mit denselben wurden Vorversuche verknüpft, das für die Ernährung der Tuberkelbacillen so hochwichtige Glycerin durch diese Stoffe zu ersetzen. Die Glykose eignete sich, unseren vorläufigen Orientirungsversuchen zu Folge, als Glycerinersatz nicht, denn in der sie enthaltenden Nährlösung der Tab. V Nr. 7 trat beim Fehlen von Glycerin nur ganz geringes Wachsthum ein.

Die dem Traubenzucker isomere Mannose, welche wir von Kahlbaum als braune, syrupdicke Flüssigkeit bezogen, wurde in Mischungen, wie Tabelle VI zeigt, verwendet.

Tabelle VI.

Nummer	Kohlenstoff- und Stickstoffquelle, in Procenten	Mineral-substanzen, in Procenten	Geimpft am	Wachsthum nach 14 Tagen	4 Wochen	6 Wochen
1	Mannose 1·0 NH_4Cl 0·2 Glycerin 1·50	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	27./II. 94	++	+++	+++
2	Mannose 1·0 Weinsaur. Ammon. 0·2 Glycerin 1·50	desgl.	„	+	+++	+++
2b	desgl. ohne Glycerin	desgl.	„	—	—	—
3	Mannose 1·0 Citronsaur. Magn. 0·25 Glycerin 1·50 $(NH_4)_2SO_4$ 0·2	KH_2PO_4 0·5	„	+	+++	+++
3b	desgl. ohne Glycerin	desgl.	„	—	—	—

Das Wachsthum der Tuberkelbacillen in den mannosehaltigen Flüssigkeiten war also bei Gegenwart von 1·5 Procent Glycerin ein gutes, während in den glycerinfreien Nährböden die Versuche negativ ausgefallen sind.

Bei Lävulose (Schering'sches Präparat) kamen wir zu nachstehenden Resultaten.

Tabelle VII.

Nummer	Kohlenstoff- und Stickstoffquelle, in Procenten	Mineral-substanzen, in Procenten	Geimpft am	Wachsthum nach 8 Tagen	14 Tagen	4 Woch.	6 Woch.
1	Lävulose 1·0 NH_4Cl 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	27./II. 94	?	+	++	++
2	Lävulose 1·0 Weinsaur. Ammon. 0·2 Glycerin 1·5	desgl.	27./II. 94	—	+	++	++
2b	desgl. ohne Glycerin	desgl.	17./III. 94	+	+	+	+
3	Lävulose 1·0 Citronens. Magn. 0·25 Glycerin 1·5 $(NH_4)_2SO_4$ 0·25	KH_2PO_4 0·5	27./II. 94	—	+	++	—
3b	desgl. ohne Glycerin	desgl.	2./IV. 94	+	+	+	+

Die Tuberkelbacillen wuchsen also auf Lävulose nicht so gut wie auf den beiden vorausgehenden Zuckerlösungen; auf den glycerinfreien Flüssigkeiten war ein geringer Fortschritt des Wachsthums zu verzeichnen.

Von den Disaccharosen haben wir Rohrzucker, Milchzucker und Maltose, von den Trisaccharosen die Raffinose und zwar mit folgendem Erfolg (Tabelle VIII) geprüft.

Tabelle VIII.

Nummer	Kohlenstoff- und Stickstoffquelle, in Procenten	Mineralsubstanzen, in Proc.	Geimpft am	Wachsthum nach 8 Tag.	14 Tagen	4 Woch.	4—8 Woch.	8—12 Woch.
	1 Proc. Rohrzucker mit:							
1	NH_4Cl 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	27./II. 94	—	+ + +	+ + +	+ + +	+ + + sinkt unter
2	Weins. Ammon. 0·2 Glycerin 1·5	„	„	—	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
2b	desgl. ohne Glycerin	„	„		?	—	—	—
3	Citronens. Magn. 0·25 Glycerin 1·5 $(NH_4)_2SO_4$ 0·2	KH_2PO_4 0·5	„		+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
3b	desgl. ohne Glycerin	„	„	—	—	—	—	—
	1 Proc. Milchzucker mit:							
1	NH_4Cl 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	„	?	?	+ + +	+ + + sehr dick	+ + +
2	Weins. Ammon. 0·2 Glycerin 1·5	„	„	?	?[1]	—	+ + sehr dick	+ +
2b	desgl. ohne Glycerin	„	17./III. 94	—	—	—	—	—
3	Citronens. Magn. 0·25 Glycerin 1·5 $(NH_4)_2SO_4$ 0·2	KH_2PO_4 0·5	27./II. 94		+ +	+ + +	+ + +	+ + +
3b	desgl. ohne Glycerin	„	„	?	—	—	—	—
	1 Proc. Maltose mit:							
1	NH_4Cl 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	„	—	+	+ +	+ +	+ + +
2	Weins. Ammon. 0·2 Glycerin 1·5	„	„	—	+	+ +	+ + +	+ + +
2b	desgl. ohne Glycerin	„	17./III. 94	—	—	—	—	—
3	Citronens. Magn. 0·25 Glycerin 1·5 $(NH_4)_2SO_4$ 0·2	KH_2PO_4 0·5	27./II. 94	—	+ +	+ + +	+ + +	+ + +
3b	desgl. ohne Glycerin	„	„	—	—	—	—	—

[1] Reaction schwach sauer, nochmals alkalisch gemacht und geimpft.

Tabelle VIII (Fortsetzung).

Nummer	Kohlenstoff- und Stickstoffquelle, in Procenten	Mineralsubstanzen, in Proc.	Geimpft am	Wachsthum nach 8 Tag.	14 Tagen	4 Woch.	4—8 Woch.	8—12 Woch.
	1 Proc. Raffinose mit:							
1	NH_4Cl 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	27./II. 94	—	+	++	+++	+++
2	Weins. Ammon. 0·2 Glycerin 1·5	„	„	—	++	+++	+++	+++
2b	desgl. ohne Glycerin	„	„	—	—	—	—	—
3	Citronens. Magn. 0·25 Glycerin 1·5 $(NH_4)_2SO_4$ 0·2	KH_2PO_4 0·5	„	—	++	+++	+++	+++
3b	desgl. ohne Glycerin	„	„	—	—	—	—	—

Die aufgeführten Disaccharosen und die Raffinose sind also als gute Nährmaterialien für die Tuberkelbacillen anzusehen; besonders gilt dies vom Rohrzucker.

Im Anschluss an die Kohlehydrate wurden die zu letzteren in naher chemischer Beziehung stehenden mehrwerthigen Alkohole Isodulcit, Mannit und Dulcit untersucht. Auch diese zeigten sich hinsichtlich ihrer Nährkraft den Zuckerarten ebenbürtig. Auf ihren glycerinfreien Nährböden entwickelten sich die Tuberkelbacillen ebenfalls nicht.

Tabelle IX.

Nummer	Kohlenstoff- und Stickstoffquelle, in Procenten	Mineralsubstanzen, in Procenten	Geimpft am	Wachsthum nach 8—14 Tagen	14 Tag. bis 4 Woch.	4—8 Woch.	8—12 Woch.
	0·6 Proc. Isodulcit mit:						
1	Salmiak 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	15./III. 95	++	++	+++	+++
2	Weins. Ammon. 0·2 Glycerin 1·5	„	„	++	++	+++	+++
2b	desgl. ohne Glycerin	„	„	—	—	—	—
3	Citronens. Magn. 0·25 Glycerin 1·5 $(NH_4)_2SO_4$ 0·2	KH_2PO_4 0·5	„	++	++	+++	+++
3b	desgl. ohne Glycerin	„	„	—	—	—	—

Tabelle IX (Fortsetzung).

Nummer	Kohlenstoff- und Stickstoffquelle, in Procenten	Mineralsubstanzen, in Procenten	Geimpft am	Wachsthum nach 8—14 Tagen	14 Tag. bis 4 Woch.	4—8 Woch.	8—12 Woch.
	0·6 Proc. Mannit mit:						
1	NH_4Cl 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	17./I. 94 bz. 26./I. 94	+	+	+++	+++
1b	desgl. ohne Glycerin	„	„	—	—	—	—
2	Weins. Ammon. 0·2 Glycerin 1·5	„	„	++	++	+++	+++
2b	desgl. ohne Glycerin	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	26./I. 94	-	—	—	—
3	Citronens. Magn. 0·25 $(NH_4)_2SO_4$ 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5	17./I. 94	+++[1]	+++	+++ (dick)	+++[2]
3b	desgl. ohne Glycerin	„	„	—	—	—	—
4	Citronensäure 0·075 NH_4Cl 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	„	++	+++	+++ (dick)	+++
4b	desgl. ohne Glycerin	„	26./I. 94	—	—	—	—
	0·6 Proc. Dulcit mit:						
1	NH_4Cl 0·2 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	27./II. 94	+	+++	+++	+++
2	Weins. Ammon. 0·2 Glycerin 1·5	„	„	+	+++	+++	+++
2b	desgl. ohne Glycerin	„	„	—	—	—	—
3	Citronens. Mg. 0·25 Glycerin 1·5 $(NH_4)SO_4$ 0·2	KH_2PO_4 0·5	„	+	+++	+++	+++
3b	desgl. ohne Glycerin	„	„	?	—	—	—

[1] Schon nach 8 Tagen deutliches Wachsthum. [2] Thierversuch: Vor 8 Wochen tubercul. gemachtes Meerschweinchen reagirte auf 0·1 ccm Fl. von 37·9° bis 40·2°.

Die mehratomigen Alkohole stehen nach vorstehender Zusammenstellung den Zuckerarten an Nährkraft nicht nach. Von den auf Tab. IX verzeichneten Nährflüssigkeiten kann der mannit- und citronensäurehaltige Nährboden Nr. 3 und 4 als besonders geeignet für die Züchtung der Tuberkelbacillen im grösseren Maassstabe gelten. Auf demselben war das Wachsthum der Bacillen schon nach 8 Tagen sehr weit fortgeschritten und nach 4 Wochen hatte sich eine Haut von mächtiger Dicke an der Oberfläche gebildet.

Tabelle X.

Nummer	Kohlenstoff- und Stickstoffquelle, in Procenten	Mineralsubstanzen, in Proc.	Geimpft am	Wachsthum nach 8 Tag.	14 Tagen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	Bemerkungen
1	Weinsaur. Ammon. 0·4 Glycerin 1·5	$MgSO_4$ 0·25 KH_2PO_4 0·5	26./I. 94	?	?	?	++	+++	Thierversuch: 0·1 ccm einem vor 8 Wochen tubercul. gemachten Meerschw. injic.: gestorben; Tuberculinwirkung vorhanden.
2	Weins. Ammon. 0·4 Citronens. Magnesia 0·25 Glycerin 1·5	„	„	?	+	+++	+++	+++	(!)
3	Kohlens. Ammon. 0·3 Citronens. Magnesia 0·25 Glycerin 1·5	„	„	?	?	+ (dick)	+++	+++	Thierversuch. Wie oben. Reaction von 37·5 bis 39·3° C.
4	Schwefels. Ammon. 0·3 Citronens. Magnesia 0·25 Glycerin 1·5	„ KH_2PO_4 0·5	17./III. 94	++	+++	+++	+++	+++	Thiervers. Meerschw. vor 4 Wochen inficirt; 0·1 ccm injicirt. Reakt. von 38·4 auf 39·8° C.
5	Kohlens. Ammon. 0·3 Ammoniumtartrat 0·2 Glycerin 1·5	Wie Nr. 1	22./III. 94	+	++	+++	+++	+++	(!)
6	Citronensäure[1] 0·4 Ammoniumcarbonat 0·2 Glycerin 1·5	„	5./IV. 94	++	++	+++	+++	+++	(!)
7	Ammoniumlactat 0·5 Glycerin 1·5	KH_2PO_4 0·5 $MgSO_4$ 0·25	22./III. 94	?	+	+	+++	+++	
8	Magnesiumlactat 0·25 Glycerin 1·5 $(NH_4)_2SO_4$ 0·3	KH_2PO_4 0·5	„	+	++	+++	+++	+++	(!)

[1] Als Ersatz für citronensaures Ammonium.

Die sich daran schliessenden Versuche bezweckten, zu erfahren, ob nicht Verbindungen von einfacherer chemischer Constitution als die bisher angewandten Kohlehydrate und mehratomigen Alkohole es sind, genügen, als Nährstoffe für die Tuberkelbacillen zu dienen.

Der Harnstoff in 0·2- und 0·5procentiger Lösung zusammen mit 0·5 Procent Monokaliumphosphat, 1·5 Procent Glycerin und 0·25 Procent Magnesiumsulfat führte zu keinem Resultat, auch wenn wir noch Weinsäure oder citronensaure Magnesia, die sich uns sonst bewährt hatten, der Nährlösung zufügten. Dagegen war sein Derivat, das Biuret, von vorzüglicher Nährkraft: 0·35procentige Lösungen davon genügten, um bei Gegenwart der sonst angewandten Mengen von Mineralstoffen und Glycerin schon nach 8 Tagen einen sehr deutlichen Fortschritt im Wachsthum hervorzurufen, so dass nach 4 Wochen die ganze Oberfläche bedeckt war.

Wir hatten in der Weinsäure und Citronensäure das Wachsthum kräftig fördernde Nährstoffe kennen gelernt. Dieselben wurden nun mit Kaliumphosphat und Magnesiumsulfat, beziehungsweise direct als Magnesiumsalze in Gegenwart eines der gewöhnlichen Ammoniumsalze verwerthet. Es entstanden auf diese Weise Nährflüssigkeiten, deren Zusammensetzung und Brauchbarkeit für die Züchtung der Tuberkelbacillen aus Tab. X hervorgeht. Dabei konnten wir uns überzeugen, dass das milchsaure Ammonium, sowie die milchsaure Magnesia den beiden genannten Säuren nicht viel nachstanden.

Unter den Nährböden letzterer Art befinden sich solche, welche ausgezeichnet für das Wachsthum der Tuberkelbacillen sind, wie dies aus Nr. 4, 5, 6 und 8 hervorgeht; man kann hierzu auch noch Nr. 2 rechnen. Die Flüssigkeiten zeichnen sich durch Farblosigkeit aus, sind theilweise auch klar und ohne Bodensatz und stimmen mit den alten Pasteur'schen Nährlösungen in vielen Punkten überein.

Ermuthigt durch diese letzten Erfolge, haben wir einen Versuch zu erwähnen, bei welchem der Kohlenstoff und Stickstoff den Tuberkelbacillen neben Glycerin nur in Form des kohlensauren Ammons geliefert wurde. Die Flüssigkeit hatte also folgende Zusammensetzung:

käufliches Ammoniumcarbonat . . .	0·35	Procent
primäres Kaliumphosphat	0·15	„
Magnesiumsulfat	0·25	„
Glycerin	1·5	„

Diese Mischung wurde am 26./I. 94. geimpft. In den ersten 4 Wochen war ein Wachsthum kaum zu bemerken; nach 6 Wochen hatte sich das Impfmaterial wohl nach der Dicke, nicht aber in die Breite aus-

gedehnt. Kurz darauf war die ganze Oberfläche mit einer Haut von Tuberkelbacillen überwachsen.[1]

Auf dieser einfachen, vorwiegend aus anorganischen Substanzen bestehenden Mischung waren also die Tuberkelbacillen im Stande, ihren eiweisshaltigen Körper aufzubauen. Da dieser Nährboden die einfachste Zusammensetzung besitzt, die man sich als Nährsubstrat für pathogene Bakterien nur denken kann, so beansprucht er ein ganz besonderes Interesse. Er besitzt aber einen Nachtheil, der darin besteht, dass es auf ihm erst spät zu einem ausgiebigen Wachsthum kommt. Es muss also eine Substanz vorhanden sein, welche im Anfang entwickelungshemmend wirkt, die aber mit der Zeit zersetzt wird oder sich verflüchtigt. Denn nur so kann man es sich erklären, dass die Tuberkelbacillen im Anfang kümmerlich wachsen und erst später sich schnell vermehren. Diese entwickelungshemmende Substanz kann aber nur in dem benutzten Ammoniumcarbonat enthalten sein. Da das gewöhnliche Präparat aus dem prim. kohlensauren Ammonium und dem carbaminsauren Ammonium besteht, so muss festgestellt werden, welcher von diesen beiden Bestandtheilen der entwickelungshemmende ist. Wir sind mit Experimenten, welche diese Frage aufklären sollen, noch beschäftigt und hoffen bald darüber nähere Mittheilungen machen zu können.

Obgleich wir bereits sehr einfache und für die Praxis wohl geeignete Nährböden gefunden hatten und damit unser Thema eigentlich auch als erledigt gelten kann, haben wir doch aus rein wissenschaftlichem Interesse diese Untersuchungen noch weiter fortgesetzt und zunächst geprüft, ob nicht auch Kaliumnitrat oder Kaliumnitrit als Stickstoffquelle ausreichen. Jedoch zeigte es sich, dass die Tuberkelbacillen selbst in Gegenwart von solchen Stoffen, wie Mannit, Citronensäure u. s. w., welche kräftige Nahrungsmittel für sie sind, bei 0·2 Procent Salpetergehalt der Lösung nur eine schwache Entwickelung erkennen liessen. Natriumnitrit scheint direct giftig auf die Tuberkelbacillen einzuwirken.

Ferner dehnten wir unsere Untersuchungen noch auf eine Reihe organischer Säuren: Fettsäuren, Oxysäuren und Säuren der Oxalsäurereihe (Dicarboxylsäuren), aus.

Die Zusammensetzung der Nährböden war derartig gewählt, dass sie den Versuchen auf Tabelle X entsprach. Wir wählten 0·4procentige Lösungen der Ammoniumsalze allein oder bei Gegenwart von 0·6 Procent Mannit. Ausserdem wurde wieder wie gewöhnlich Monokaliumphosphat 0·5 Procent, Magnesiumsulfat 0·25 Procent als Mineralsubstanzen, sowie

[1] Tuberculinwirkung dieser Flüssigkeit: Ein vor 4 Wochen tuberculös gemachtes Meerschweinchen reagirte auf Injection von 0·1 ccm von 38·4° auf 39·9° C.

1·5 Procent Glycerin angewandt. In den Versuchen, wo die Magnesiumsalze der organischen Säuren benutzt wurden, kamen 0·25 Procent davon zur Verwendung, zusammen mit 0·6 Procent Mannit, 0·2 Procent Ammoniumsulfat, 0·5 Procent Kaliumphosphat und 1·5 Procent Glycerin. Viele der Säuren, wie Ameisensäure, liessen die Tuberkelbacillen ohne Mannit nicht zur Entwickelung kommen oder gaben nur ein spärliches Wachsthum. Am besten hat sich die Oxalsäure bewährt, wenn sie als oxalsaures Ammonium angewendet wurde; sie leistete das Nämliche wie citronensaures und weinsaures Ammon. Essigsaure Magnesia war einigermassen brauchbar, aber nur in mannithaltiger Flüssigkeit; propionsaures Ammon und propionsaure Magnesia leisteten zwar nicht ganz dasselbe, wie die Oxalsäure, erwiesen sich aber besser, wie die Essigsäure. Mallonsaures Ammonium mit und ohne Mannit stand ebenso, wie die mallonsaure Magnesia, der Propionsäure etwas nach. Die Verwendung der Buttersäure resp. Isobuttersäure und Oxyisobuttersäure bieten für die Züchtung der Tuberkelbacillen keine Vortheile. Bernsteinsäure und Aepfelsäure verhielten sich ähnlich, desgleichen Baldriansäure. Im Uebrigen sind diese Versuche noch nicht abgeschlossen, so dass ein definitives Urtheil darüber noch aussteht. Das Glycerin vermögen diese Säuren nach unseren Versuchen jedenfalls nicht zu ersetzen.

Schliesslich wollen wir noch kurz der eigentlichen Versuche gedenken, welche dahin zielten, für das Glycerin einen geeigneten Ersatz zu schaffen, beziehungsweise zu ermitteln, welchen Reihen die Stoffe angehören müssen, die man für das Glycerin substituiren kann.

So war die Glycerinsäure zu 1·5 Procent zusammen mit Asparagin 0·5 Procent, Glycose 0·05 Procent, KH_2PO_4 0.5 Procent, $MgSO_4$ 0·075 und Magnesiumcitronat 0·25 Procent, also in einer sehr günstigen Zusammenstellung, nicht im Stande, das Glycerin zu ersetzen. Dasselbe gilt von der Glycerinphosphorsäure in der gleichen Concentration und Nährmischung.

In der Voraussetzung, dass Fette und Oele als Triglyceride wie das Glycerin zu wirken vermögen, hatten wir zwei Emulsionen hergestellt, deren eine 1 Procent Olivenöl zu 0·5 Procent Asparagin, 0.25 Procent citronensaure Magnesia, 0·075 Procent Traubenzucker, 0.5 Procent KH_2PO_4, 0·075 Procent $MgSO_4$ enthielt, während die andere aus 0·25 Procent citronensaurer Magnesia, 0·20 Procent Ammoniumtartrat, 0·075 $MgSO_4$, 0·5 KH_2PO_4 bei gleichen Mengen von Olivenöl bestand. Nur auf der ersten kam es zu einem sichtbaren Wachsthum.

In gleichem Sinne wurden geprüft 1- und 2procentige Lösungen von Mannit, Dulcit, Isodulcit, Erythrit, Adonit, ferner Glycose, Lävulose, Mannose, Rohrzucker, Milchzucker, Maltose, Raffinose, weiter Inulin, Stärke,

Dextrin, Glycogen, Lävulinsäure, einige Glycoside, wie Arbutin und Phloridzin, und zwar in den für das Wachsthum denkbar günstigsten Mischungen. Ein sehr spärliches Wachsthum war zu merken auf Isodulcit, Mannose, Milchzucker, Dextrin, besser war das Wachsthum auf Lävulose und am besten auf Stärkelösung, wo die Tuberkelbacillen nach 3 Wochen schon die Hälfte der Flüssigkeitsoberfläche bedeckt hatten, dann aber in ihrem Wachsthum nicht mehr weiter fortschritten. Wunderbar muss es erscheinen, dass das Erythrit, welches als 4werthiger Alkohol dem Glycerin so nahe steht, uns dabei ganz im Stiche liess.

Bei dem grossen Interesse, welches gerade das Glycerin für die Ernährung der Tuberkelbacillen bietet, da es von diesen zu ihrem Körperaufbau besonders bevorzugt wird, haben wir unsere Bemühungen, einen auch für praktische Zwecke geeigneten Ersatz dafür zu finden, noch nicht aufgegeben und setzen diese Untersuchungen weiter fort. Auch sind über die Rolle, welche die Natriumsalze bei der Ernährung der Tuberkelbacillen spielen, Untersuchungen im Gange; wir sind dazu durch einen Versuch angeregt worden, welcher zeigte, dass auch auf kaliumfreien Nährböden die Tuberkelbacillen sehr gut zu wachsen im Stande sind.

Wir hoffen in unserer nächsten Abhandlung, welche über die quantitativen Ernährungsverhältnisse des Tuberkelbacillus Aufschluss geben soll, die hier noch offenstehenden Fragen zu beantworten.

Zum Schlusse wollen wir noch bemerken, dass wir durch eine Reihe von Thierversuchen unsere Culturflüssigkeiten auf ihre Tuberculinwirkung hin prüften, und dabei constatiren konnten, dass sämmtliche Nährböden, auch die einfachst zusammengesetzten, eine solche auf tuberculöse Meerschweinchen ausübten.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Marburg.]

Ueber die in rohen Eiern durch das Wachsthum von Choleravibrionen hervorgerufenen Veränderungen.[1]

Von

Dr. **Hans Hammerl,**
Assistenten am Institut.

Die Umwandlung, welche der Inhalt roher Eier durch die Züchtung der Koch'schen Kommabacillen erfährt, ist schon mehrfach der Gegenstand von Untersuchungen gewesen, wobei das Aussehen des Eiweisses und des Dotters von den verschiedenen Autoren verschieden beschrieben worden ist. Scholl (1), welcher bei seinen Studien über die Giftbildung im nativen Eiweiss mit einer grossen Anzahl von Eiern experimentirte, fand jedes Mal das Eiinnere in hochgradigster Weise verändert, das Eiweiss in eine grünlichgraue Masse verwandelt, den Dotter schwarz verfärbt, und ausserdem konnte er auch öfters das Vorhandensein von nicht unbeträchtlichen Mengen von Schwefelwasserstoff durch den Geruch nachweisen. Gruber und Wiener (2) haben bei ihren diesbezüglichen Versuchen, zu welchen sie fünf verschiedene Culturen benutzten, diese Befunde im Wesentlichen bestätigt, nur leugneten sie die Entwickelung von so grossen Schwefelwasserstoffmengen, dass die Anwesenheit von H_2S bereits durch den Geruch erkennbar wäre. Die Resultate, welche ich (3) bei der Prüfung des Verhaltens von vier verschiedenen Culturen in rohen Eiern im vorigen Jahre erhielt, stimmten mit den Scholl'schen Angaben in dieser letzteren Beziehung besser überein, wenn sie sich auch sonst nicht in jedem Punkte deckten. Im strikten Gegensatz zu allen diesen auch von anderen Autoren gegebenen Schilderungen, stehen die Versuchs-

[1] Eingegangen am 5. Juni 1894.

ergebnisse von R. Pfeiffer (4), dessen Choleracultur bei der Züchtung in rohen Eiern weder den Inhalt derselben in irgend welch bedeutenderem Grade veränderte, noch Schwefelwasserstoff producirte.

Um über den Grund dieses verschiedenen Verhaltens endgültigen Aufschluss zu erhalten, hat nun in allerjüngster Zeit, auf Veranlassung von Pfeiffer, Zenthöfer (5) eine neue mit dieser Streitfrage sich beschäftigende Versuchsreihe unternommen und dabei ermittelt, dass bei Vorhandensein der Vibrionen in Reincultur die von ihm benutzte Choleracultur gleichfalls den Eiinhalt nicht weiter veränderte und auch keinen Schwefelwasserstoff entwickele. In mehreren Eiern jedoch, welche starke Veränderungen und auch die Anwesenheit von H_2S zeigten, ergab sich als Ursache für dieses abweichende Verhalten eine Verunreinigung mit öfters obligat anaërob wachsenden Bakterien, woraus Zenthöfer die gewiss berechtigte Folgerung zieht, dass bei der Prüfung eines Choleraeies auf dessen Reinheit die auf gewöhnliche Weise angefertigte Gelatineplatte keinen einwandsfreien Aufschluss zu ertheilen vermöge. Pfeiffer (6) geht bei der Deutung der Zenthöfer'schen Versuche noch um einen Schritt weiter und erklärt „alle Eier, welche die von Scholl und Hammerl angegebenen Merkmale aufweisen, als durch fremde Bakterienarten verunreinigt, die zum Theil anaërob waren und auf der Gelatineplatte nicht zum Auskeimen gelangten."

Ich möchte nun zunächst bemerken, dass in Folge einer principiellen Verschiedenheit der Versuchsbedingungen die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen nicht ohne Weiteres mit einander verglichen und dann daraus Schlüsse gezogen werden dürfen. Die Choleraculturen, mit welchen Scholl, Pfeiffer, Gruber und Wiener, Zenthöfer und ich arbeiteten, waren in keinem Fall dieselben, und es war daher von vornherein die Annahme nicht ganz von der Hand zu weisen, dass in diesem Umstand vielleicht die Erklärung für das differente Aussehen des Eiinhaltes liegen könne. Weichen die an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten isolirten Koch'schen Kommabacillen in ihren biologischen Eigenschaften und in ihrem Verhalten auf unseren künstlichen Nährböden manchmal doch recht bedeutend von einander ab! Um nur eine, aber wie mir scheint ziemlich zutreffende, diesbezügliche Parallele zu ziehen, so wurde von Koch in seinen ersten Beschreibungen des Choleravibrio angegeben, dass derselbe in der Milch wohl üppig gedeihe, dieselbe jedoch nicht zur Gerinnung bringe. Heute wissen wir, dass die verschiedenen Culturen sich in dieser Beziehung verschieden verhalten und erst in letzter Zeit ist wieder von Klein (7) in dieser Zeitschrift eine längere diesbezügliche Beobachtungsreihe veröffentlicht worden.

Von der bereits angedeuteten Annahme ausgehend, dass Cholera-

bakterien differenter Herkunft sich möglicher Weise bei ihrer Züchtung in rohen Eiern verschieden verhalten, habe ich nun dieses Thema nochmals zum Gegenstand einer genauen Untersuchung gemacht und dazu folgende sechs Culturen benutzt:

1. Choleracultur „Duisburg". Im Herbst 1892 im hiesigen Institut aus dem von dort zugesandten Darminhalt eines an Cholera Verstorbenen reingezüchtet.
2. „ „Sct. Goarshausen". Diese Vibrionen waren in dem Stuhlgang eines im Sommer 1893 dort vorgekommenen Cholerafalles vorhanden gewesen.
3. „ „Hamburg". Dieselbe stammt aus der Nachepidemie im Januar 1893.
4. „ „Paris". Diese Cultur war uns im Juli 1892, als eben aus dem menschlichen Darm isolirt, von dem Institut Pasteur zugeschickt worden.
5. „ „Finthen". Wir verdanken dieselbe dem freundlichen Entgegenkommen des Hrn. Dr. Frank in Wiesbaden. Die Cultur stammt aus der Finthener Epidemie des Jahres 1886.
6. „ „Shanghai". Diese erhielten wir durch die Liebenswürdigkeit des Hrn. Prof. Gaffky in Giessen, in dessen Institut diese Cholerabakterien schon lange Zeit unter der angegebenen Etiquette fortgezüchtet worden waren.

Die Impfung der Eier wurde in folgender Weise vorgenommen: Nach gründlicher mechanischer Reinigung der Schale mit Seife und Bürste unter der Wasserleitung, wurden die Eier nach der Vorschrift von Hüppe (8) auf längere Zeit in eine $1^0/_{00}$ Sublimatlösung gelegt und diese hierauf durch Abwaschen der Schale mit Alkohol absolutus und Aether wieder entfernt. Sodann setzte ich das Ei auf einen Messcylinder, dessen Oeffnung dasselbe gerade in der Mitte umfasste und bohrte mit einer keimfrei gemachten Nadel in den vorher nochmals mit der Bunsenflamme sterilisirten Pol ein Loch, welches sofort nach geschehener Infection mit brennendem Siegellack verschlossen wurde. Die Eröffnung geschah an dem der Impfseite entgegengesetzten Pol. Nachdem derselbe zuerst wieder durch Sublimat, Alkohol, Aether und dann durch die Flamme sicher keimfrei gemacht worden war, brachte ich an der höchsten Stelle mit einer sterilen Nadel ein Loch an und erweiterte dasselbe noch mittelst einer ausgeglühten Pincette. Auf den so präparirten Pol setzte ich sodann die Oeffnung eines Erlenmeyer'schen Kölbchens, worauf beides

Ei und Kölbchen, umgedreht wurde. Gewöhnlich floss der Inhalt ohne Weiteres aus, war dies nicht der Fall, so brachte ich noch eine Gegenöffnung an. Bei dem Verschliessen des Kölbchens wurde behufs Prüfung auf die Anwesenheit von Schwefelwasserstoff in derselben Weise, wie Zenthöfer dies angegeben hat, zugleich mit dem Wattepfropfen ein mit Bleiacetat getränkter Fliesspapierstreifen tief in das Innere des Kölbchens eingesenkt. Das Ei selbst wurde hierauf in einer Petri'schen Schale zerschlagen und der noch vorhandene Inhalt auf seine Beschaffenheit und seinen Geruch geprüft und zur Anfertigung von mikroskopischen Präparaten verwendet. Zeigte das Eiweiss und der Dotter irgend welche stärkeren Veränderungen, oder war das Vorhandensein von H_2S entweder durch den Geruch oder durch die chemische Reaction deutlich nachweisbar, so wurde in der ersten Versuchsreihe ausnahmslos der in dem Kölbchen auf die beschriebene Weise möglichst steril aufgefangene Einhalt durch folgende Culturverfahren auf die Anwesenheit von verunreinigenden Bakterien untersucht:

1. Durch Anlegung von Gelatineplatten,

2. durch Vertheilung von 2 bis 3 Oesen des Einhaltes in hohem Traubenzucker-Agar, welches nach seiner Erstarrung noch mit einer 2 bis 3^{cm} hohen Agarschicht überdeckt wurde,

3. durch Anfertigung von Agarplatten, welche hierauf, im Botkin'schen Apparat unter anaërobe Verhältnisse gebracht, durch 24 Stunden im Brütschrank gehalten wurden,

4. Durch Ueberimpfung des Einhaltes auf ein zweites Ei. Ich ging dabei von der Annahme aus, dass möglicherweise die verunreinigenden Bakterien nur in sehr geringer Anzahl vorhanden sein könnten und dass ein Uebersehen derselben sowohl im mikroskopischen Präparat, als auch bei der Untersuchung der Culturen nicht vollständig ausgeschlossen sei. Durch die Anlegung einer zweiten Eicultur bezweckte ich gleichsam eine Anreicherung der fremden Mikroorganismen, denn es schien mir höchst wahrscheinlich, dass nun die verunreinigenden Bakterien sich rascher und reichlicher in dem inficirten Ei vermehren würden als die Choleravibrionen. Selbstverständlich konnten gleichwie bei dem ersten auch bei dem zweiten Ei auf andere Weise Keime in das Innere gelangen und die Annahme, dass die fremden Bakterienarten im ersten und zweiten Falle identisch seien, war erst durch einen genauen Vergleich ihrer biologischen und morphologischen Eigenschaften zu begründen. Hingegen musste der Beweis für die Reinheit des ersten Eies als kaum widerlegbar angesehen werden, wenn ausser den Gelatineplatten und den anaëroben Culturen auch noch dieses Ei das Vorhandensein der Cholera-

vibrionen in Reincultur aufwies! Es hat sich diese Vorsichtsmassregel insofern bewährt, als in einem Fall, bei welchem die vom ersten Ei angefertigten mikroskopischen Präparate keine Verunreinigung erkennen liessen und dieselbe nur durch das Culturverfahren nachzuweisen war, im zweiten Ei dieselben fremden Keime schon im Ausstrichpräparat in grosser Anzahl auftraten. Im Uebrigen war diese Uebertragung auf ein zweites Ei jedoch unnothwendig, indem die vorhandenen verunreinigenden Bakterien in jedem Falle nicht bloss auf den anaëroben Culturen, sondern auch auf der Gelatineplatte zum Auskeimen gelangten.

Für die Impfung legte ich am 9./III. von sämmtlichen sechs Culturen frische Peptonculturen an, welche nach 48stündigem Aufenthalt im Brütschrank im hängenden Tropfen folgendes Verhalten zeigten:

1. Choleracultur „Duisburg.“ Ziemlich zahlreiche, mässig lebhaft bewegliche Cholerabacillen.
2. „ „Sct. Goarshausen.“ Neben sehr beweglichen, leicht gekrümmten Stäbchen auch viele S-Formen.
3. „ „Hamburg.“ Eine grosse Menge sich lebhaft bewegender Kommabacillen.
4. „ „Paris.“ Nur Kommabacillen, typisches Mückenschwärmen.
5. „ „Finthen.“ Ausser der Kommaform auch noch zahlreiche, bewegliche Spirillen von 4 bis 5 Windungen.
6. „ „Shanghai.“ Neben sich gut bewegenden Bacillen auch ziemlich viele, grössere Spirillen von 8 bis 10 Windungen.

Mit den verschiedenen Culturen wurden an dem gleichen Tage je zwei Eier geimpft, jedes für sich in ein Wasserglas gestellt und in den Brütschrank gebracht.

Am 18./III. wurde die erste Hälfte der mit den Culturen „Sct. Goarshausen“, „Finthen“ und „Shanghai“ inficirten Eier eröffnet. Von diesen zeigten die ersten beiden ziemlich übereinstimmendes Verhalten, die Schale war mit mehr weniger zahlreichen, grösseren und kleineren schwarzen Punkten besät, das Eiweiss etwas trübe, dünnflüssig, der Dotter wenig verändert, vielleicht etwas weniger fest als normal. Ein Geruch nach Schwefelwasserstoff war nicht vorhanden, derselbe konnte jedoch durch die Bräunung des mit Bleiacetat getränkten Papierstreifens leicht nachgewiesen werden. Bei dem „Shanghaier“ Ei hingegen war die Schale gleichmässig schwarz, das Eiweiss in eine graue, dünnflüssige Masse verwandelt, der Dotter an einigen Stellen stark schwärzlich ver-

färbt. Die Anwesenheit von H_2S konnte sowohl durch den Geruch, als auch durch die chemische Reaction leicht constatirt werden.

Bei der mikroskopischen Prüfung des Eiinhaltes im hängenden Tropfen und gefärbten Präparat waren bei allen drei Eiern keine fremden Keime, sondern nur Cholerabakterien zu sehen.

Die nach 24 Stunden vorgenommene Untersuchung der anaëroben Platten zeigte die Oberfläche derselben gleichmässig besät mit hellgrauen Colonieen, welche sich unter dem Mikroskop sowohl im hängenden Tropfen als auch im gefärbten Präparat als nur aus Kommabacillen zusammengesetzt erwiesen. Auf den Gelatineplatten kamen nach 2 bis 3 Tagen gleichfalls nur Choleracolonieen zur Entwickelung und im hohen Agar war selbst nach Wochen eine Gasbildung nicht zu beobachten.

Von dem Inhalt jedes dieser Eier wurde je ein zweites Ei geimpft, welche Serie am 2./IV. untersucht wurde.

Das Aussehen dieser drei Eier war ein fast ganz übereinstimmendes: Die Schale zum grössten Theil geschwärzt, das Eiweiss grünlichgrau, der Dotter fest, von schwarzgelber Farbe. Die stattgehabte Schwefelwasserstoffentwickelung konnte ausser durch die intensive und sofortige Bräunung des Papierstreifens auch durch den Geruch leicht nachgewiesen werden. Weder die mikroskopische Prüfung, noch das Culturverfahren liess jedoch die Anwesenheit irgend welcher verunreinigenden Bakterien erkennen, auf den Gelatineplatten, auf den Agarplatten im Botkin'schen Apparat und im hohen Agar wuchsen ausschliesslich Cholerabacillen in Reincultur.

Am 20./III. gelangten drei mit „Duisburg", „Hamburg" und „Paris" inficirte Eier zur Untersuchung, wobei sich das Aussehen der beiden ersten wesentlich von dem des letzteren unterschied. Während das Ei „Paris" ziemlich bedeutende Zersetzungserscheinungen zeigte (H_2S-Entwickelung, Schwärzung des Dotters, Verflüssigung und Trübung des Eiweisses), konnte das Verhalten der Eier „Duisburg" und „Hamburg" ein kaum von der Norm abweichendes genannt werden. Das Eiweiss war nur ganz leicht getrübt, der Dotter schön gelb und die Anwesenheit von Schwefelwasserstoff machte sich durch eine ganz leichte Bräunung der äussersten Enden des Papierstreifens eben noch geltend. Die Prüfung des Eiinhaltes durch die mikroskopische Untersuchung und das aërobe und anaërobe Culturverfahren ergab jedoch auch bei dem Ei „Paris" das Fehlen von fremden Keimen und die Anwesenheit der Cholerabacillen in Reincultur.

Ganz paralleles Verhalten konnte auch bei der von diesen Eiern angelegten zweiten Serie constatirt werden, deren Eröffnung am 2./IV. vorgenommen wurde. Auch hier waren bei dem Ei „Paris" die Verände-

rungen des Eiweisses und des Dotters weitaus am stärksten und der Beweis für das Vorhandensein von H_2S durch den Geruch und die chemische Reaction leicht zu erbringen, während die Eier „Duisburg“ und „Hamburg“ trotz der Anwesenheit von zahllosen Choleravibrionen keine nennenswerthen Zersetzungserscheinungen darboten. Die angelegten aëroben und anaëroben Platten und die Cultur im hohen Agar liessen jedoch auch diesmal wieder bei dem Ei „Paris“ die Anwesenheit von irgend welchen fremden Keimen vermissen, während Choleracolonieen reichlich zur Entwickelung gelangten.

Nach 16tägigem Aufenthalt im Brütschrank kamen am 27./III. die zweite Hälfte der mit den Culturen „Finthen“, „Shanghai“ und „Paris“ geimpften Eier zur Untersuchung. Schon das Aussehen der Schale deutete darauf hin, dass der Inhalt ziemlich stark verändert sein dürfte, da dieselbe bei allen drei fast gleichmässig intensiv schwärzlich verfärbt war. Beim Eröffnen zeigte sich in der That das Eiweiss dünnflüssig und missfarbig, der Dotter von zäher Consistenz und von grünlichschwarzer Farbe. Der Geruch nach H_2S war unverkennbar und die Reaction trat sofort und ungemein deutlich auf. Dem mikroskopischen Präparat nach schien der Inhalt dieser drei Eier steril zu sein, da sowohl im hängenden Tropfen als auch im gefärbten Präparat überhaupt keine Bakterien, auch nicht Kommabacillen zu sehen waren. Auf den Gelatineplatten und den Agarplatten im Botkin'schen Apparat wuchsen jedoch sehr zahlreiche Choleracolonieen und zwar in Reincultur, und da auch im hohen Agar keinerlei Gasentwickelung zu beobachten war, so musste das Vorhandensein von verunreinigenden Bakterien geleugnet werden.

Ziemlich übereinstimmend, was das Aussehen des Eiweisses, des Dotters und die Bildung von Schwefelwasserstoff betrifft, war das Verhalten der von dem Inhalt dieser Eier angelegten zweiten Serie, welche am 9./IV. eröffnet wurde. Auch hier konnten durch kein Culturverfahren fremde Keime nachgewiesen werden, sowohl unter aëroben, als auch unter anaëroben Verhältnissen entwickelten sich ausschliesslich Choleracolonieen.

Am 28./III. wurden die letzten drei Eier, welche mit den Culturen „Duisburg“, „Sct. Goarshausen“ und „Hamburg“ inficirt waren, auf die stattgefundenen Veränderungen geprüft. Es zeigte sich dabei das Ei „Duisburg“ als am wenigsten zersetzt, es entsprach das Aussehen des Eiweisses und des Dotters fast vollkommen der von Pfeiffer und Zenthöfer gegebenen Beschreibung und nur bezüglich der Schwefelwasserstoffbildung ergab sich insofern eine Differenz, als H_2S durch die chemische Reaction nachgewiesen werden konnte. Stärker verändert war der Inhalt des „Hamburger“ Eies, bei welchem ausser der beträcht-

lichen Verfärbung des Eiweisses und des Dotters auch die Schwefelwasserstoffentwickelung deutlich hervortrat. Am weitesten in der Zersetzung vorgeschritten war das Ei „Sct. Goarshausen", es stimmte in seinem Verhalten vollständig mit den Eiern „Shangai" oder „Finthen" überein.

Bei der Ueberimpfung des Einhaltes auf Gelatine und Agar kamen bei „Duisburg" und „Sct. Goarshausen" ausschliesslich Choleraculturen zur Entwickelung, während von dem Ei „Hamburg" auf der anaëroben Platte 4 bis 5 Colonieen wuchsen, welche sich von den gleichfalls vorhandenen Choleracolonieen schon durch ihr weissliches, opakes Aussehen unterschieden. Dieselben zeigten sich bei der Untersuchung im hängenden Tropfen und gefärbten Präparat als aus dicken, plumpen, unbeweglichen Stäbchen zusammengesetzt, welche Mikroorganismen ausser auf der Gelatineplatte auch im hohen Agar sich entwickelten und hier durch ihre Vermehrung starke Gasbildung verursachten.

Von der zweiten Serie, welche von dem Inhalt dieser Eier angelegt wurde und die am 10./IV. zur Untersuchung kam, waren die Eier „Sct. Goarshausen" und „Hamburg" gleich stark verändert, während das Ei „Duisburg" ausser einer geringen Schwefelwasserstoffproduction auch diesmal wieder keine bedeutenderen Zersetzungserscheinungen aufwies. Bei der mikroskopischen Untersuchung und durch die Anlegung von aëroben und anaëroben Culturen konnten in dem Inhalt des ersteren und letzteren Eies keine fremden Keime gefunden werden. In den von dem „Hamburger" Ei angefertigten Ausstrichpräparaten waren hingegen dieselben verunreinigenden Bakterien in grosser Anzahl vorhanden, welche in dem am 28./III. eröffneten Ei nur durch das Culturverfahren hatten nachgewiesen werden können. Selbstverständlich entwickelten sich dieselben auch hier auf allen Nährböden und brachten besonders in dem hohen Agar eine sehr intensive Gasbildung hervor.

Von den sechs untersuchten Culturen hatten somit die Cholerabacillen aus „Shanghai", „Finthen", „Paris" und „Sct. Goarshausen" nach 1 bis 2wöchentlichem Wachsthum im Ei den Inhalt desselben unter häufig ziemlich reichlicher Produktion von Schwefelwasserstoff in beträchtlichem Maasse zersetzt, ohne dass durch das mikroskopische Präparat, oder durch die Anlegung von aëroben und anaëroben Culturen sich der Beweis für das Vorhandensein von fremden, verunreinigenden Bakterien hätte erbringen lassen. Es müssen demnach die stattgefundenen Veränderungen einzig und allein dem Wachsthum der Choleravibrionen zugeschrieben werden. Wesentlich anders verhielten sich die Culturen „Duisburg" und „Hamburg", welche durch ihre Vermehrung im Ei innerhalb der angegebenen Zeit den Inhalt desselben

kaum in irgend welch bedeutendem Grade zersetzten. Um mich in dieser letzteren Beziehung noch mehr zu vergewissern, inficirte ich am 16./III. zwei Eier mit der Cultur „Duisburg“, welche nach 14tägigem Aufenthalt im Brütschrank am 30./III. eröffnet wurden. Die Untersuchung ergab jedoch dasselbe Resultat. Das Eiweiss war vielleicht etwas trüber als normal, der Dotter schön gelb und die vorhandene Menge von H_2S nur äusserst gering, obgleich sowohl das mikroskopische Präparat als auch die angefertigten Platten das Vorhandensein von unzähligen Kommabacillen aufwiesen. Nicht unbeträchtlich differentes Verhalten zeigten drei Eier, welche am 20./III. mit der „Hamburger“ Cultur geimpft wurden und von denen zwei am 28./IV. zur Untersuchung kamen. Bei diesen war das Eiweiss graubraun, der Dotter an der Oberfläche schwärzlich verfärbt, und eine Entwickelung von Schwefelwasserstoff hatte, wenn auch nur in geringem Grade, gleichfalls stattgefunden. Am stärksten verändert war das dritte Ei, dessen Eröffnung am 10./V. vorgenommen wurde. Dieses wies dieselben Zersetzungserscheinungen auf, welche sonst nur bei den Eiern „Shanghai“ und „Finthen“ zu beobachten gewesen waren. Die Prüfung mittelst des aëroben und anaëroben Culturverfahrens auf das Vorhandensein von fremden Keimen ergab bei den ersten beiden Eiern ein negatives Resultat, es wuchsen auf sämmtlichen damit beimpften Nährboden ausschliesslich Choleracolonieen. Bei dem dritten Ei hingegen entwickelten sich vorwiegend Colonieen, welche aus mittelgrossen Stäbchen bestanden. Im hohen Agar war durch die Vermehrung dieser Mikroorganismen eine sehr intensive Gasbildung zu Stande gekommen.

Ende April erhielt unser Laboratorium eine siebente Cultur aus dem Institut für Infectionskrankheiten,[1] welche einem Begleitschreiben zufolge in Hamburg isolirt worden ist. Ich prüfte nun auch noch diese Cholerabakterien auf die durch ihr Wachsthum in rohen Eiern daselbst hervorgerufenen Veränderungen und impfte zu diesem Zweck am 27./IV. zwei Eier mit einer frisch angelegten Peptoncultur. Bei der am 10./V. vorgenommenen Untersuchung zeigte eines davon hochgradige Zersetzungserscheinungen, während das zweite viel weniger stark verändert war. Das Culturverfahren liess sowohl aërob als auch anaërob bei dem ersteren das Vorhandensein von verunreinigenden Bakterien und zwar von ziemlich kleinen Stäbchen erkennen, während sich bei dem letzteren auf allen Nährböden nur Choleracolonieen entwickelten. Um sicher zu sein, dass in der That diese neue Cultur auch ohne die Anwesenheit von fremden Keimen den Einhalt nicht unverändert lasse, inficirte am 16./V. noch-

[1] Hrn. Prof. R. Pfeiffer sei an dieser Stelle für sein liebenswürdiges Entgegenkommen bestens gedankt.

mals zwei Eier und zwar mit einer ziemlich grossen Menge einer frischen Agarcultur. Schon nach sechs Tagen war bei beiden Eiern an dem freien Pol eine circumscripte braune Stelle zu sehen und die genauere Untersuchung am 24. V. ergab die Anwesenheit von nicht unbeträchtlichen Mengen von Schwefelwasserstoff, welche ausser durch die chemische Reaction auch durch den Geruch erkennbar waren. Das Eiweiss zeigte ein graubräunliches Aussehen, der Dotter war schwarzgelb, zerfliessend. Weder auf den von dem Inhalt dieser Eier angelegten Gelatineplatten noch auf den Agarplatten im Botkin'schen Apparat kamen irgend welche fremde Bakterienecolonieen zur Entwickelung, sondern sowohl auf diesen, als auch im hohen Agar wuchsen ausschliesslich Cholerabacillen und es müssen daher die stattgefundenen Veränderungen der Vermehrung der Vibrionen allein zugeschrieben werden.

Es kann somit die uns zugeschickte Cultur nicht identisch mit der sein, welche Zenthöfer zu seinen Eiversuchen benutzt hat. Es geht dies auch aus den Angaben über die Virulenz hervor, indem die erstere den Tod von Meerschweinchen bereits in einer Dosis von $^1/_{40}$ Oese Agarcultur herbeiführen soll, während Zenthöfer, um den gleichen Effect zu erzielen, $^1/_4$ Oese verwendete.

Mit Ausnahme dieser siebenten Cultur aus Berlin hatten alle anderen sechs vor ihrer Ueberimpfung auf Eier seit Monaten nicht mehr den Thierkörper passirt und waren daher durch lange Zeit an ein rein saprophytisches Wachsthum gewöhnt.

Da ich gleichzeitig mit dieser Untersuchung Cholerainfectionsversuche an Meerschweinchen anstellte, so impfte ich vier Eier mit dem Peritonealexsudat von Thieren, welche einer tödtlichen Dosis der Culturen „Duisburg", „Shanghai", „Finthen" und „Sct. Goarshausen" erlegen waren. Es schien mir dabei nicht ausgeschlossen, dass sich die Cholera-vibrionen nach der Passage durch den Thierkörper im Ei vielleicht anders verhalten, als wenn sie durch lange Zeit nur auf unseren künstlichen Nährböden fortgezüchtet worden sind. Der Ausfall dieser Versuche hat diese Annahme jedoch nicht bestätigt. Die durch ein 1 bis 2wöchentliches Wachsthum im Ei daselbst hervorgerufenen Veränderungen waren ganz dieselben wie früher, ohne dass auch hier sich irgendwie die Anwesenheit von fremden Keimen nachweisen liess. Eine Sonderstellung nahm das Ei „Duisburg" ein. Dasselbe zeigte nach 5wöchentlichem Aufenthalt im Brütschrank das Eiweiss in eine graubraune Masse verwandelt und den Dotter schwarz verfärbt. Der Inhalt roch intensiv nach Käse, während der Nachweis für die Anwesenheit von Schwefelwasserstoff auch durch die chemische Reaction nicht zu erbringen war. Im mikroskopischen Präparat konnten einige fadenförmige Gebilde wahrgenommen

werden, welche Verbänden von Bacillen nicht unähnlich sahen. Bei der Aussaat des Einhaltes auf Gelatine und Agar gelangten jedoch sowohl aërob als auch anaërob ausschliesslich Choleracolonieen zur Entwickelung. Trotzdem kann jedoch die Annahme nicht ganz abgewiesen werden, dass ich in den erwähnten Fäden nicht ausgestrichenen Einhalt, sondern fremde Keime vor mir gehabt habe, die sich möglicher Weise Anfangs vermehrt hatten, dann aber durch den langen Aufenthalt unter ihnen vielleicht nicht sehr günstigen Bedingungen abgestorben sind, wodurch ihr Vorhandensein durch das Culturverfahren nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Das Resultat aller dieser Untersuchungen ist somit eine Bestätigung der Eingangs von mir ausgesprochenen Vermuthung, dass die durch die Züchtung von Choleravibrionen in rohen Eiern daselbst auftretenden Veränderungen und Schwefelwasserstoffbildung nicht immer nothwendiger Weise auf die Anwesenheit von verunreinigenden Bakterien zurückgeführt werden müsse, sondern dass der Grund für ein diesbezüglich verschiedenes Verhalten in den Culturen selbst gelegen sein könne. Bei meinen Versuchen zersetzten die Cholerabacillen aus „Duisburg" auch bei reichlicher Vermehrung innerhalb 1 bis 2 Wochen das Eiweiss und den Dotter fast gar nicht, während alle anderen Culturen durch ihr Wachsthum im Ei mehr oder weniger intensive Veränderungen des Inhaltes zu Stande kommen liessen und auch H_2S producirten. Dabei war der Grad der Zersetzung des Eiweisses und des Dotters auch bei denselben Kommabakterien nicht immer der gleiche, sondern derselbe hing ausser von der Dauer der Züchtung auch insoweit von der Menge des Impfmaterials ab, als bei der Uebertragung einer grossen Quantität der Cultur die Zersetzung rascher und intensiver war, als wenn die Infection nur mit einer kleinen Menge vorgenommen wurde.

Ich möchte nun noch kurz über einige bei diesen Versuchen gemachte Beobachtungen berichten, deren Mittheilung mir nicht unwichtig erscheint. Es gehört hierher vor allem die grauschwarze Verfärbung der Schale auch bei jenen Eiern, bei welchen nachträglich weder durch den Geruch, noch durch die chemische Reaction die Anwesenheit von Schwefelwasserstoff nachgewiesen werden konnte. Diese Thatsache ist wohl in der Weise zu erklären, dass bei dem stundenlangen Verweilen der Eier in der $1^0/_{00}$ Sublimatlösung das Quecksilbersalz so tief in die Schale eindringt, dass es nachher durch das Abwaschen mit Alcohol absolutus und Aether nicht mehr vollständig entfernt werden kann. Durch den Sauerstoff der Luft erfolgt eine allmähliche Oxydation des Sublimats zu schwarzem Quecksilberoxydul, ein Vorgang, der auch an gleich behandelten, aber nicht inficirten Eiern zu beobachten ist.

Allerdings war der Grad der Schwärzung bei jenen Eiern, in denen sich H_2S in grösseren Mengen gebildet hatte, gewöhnlich um Vieles intensiver und liess sich meistens schon dem äusseren Aussehen nach eine diesbezügliche Prognose stellen, trotzdem habe ich jedoch in mehreren Eiern, in welchen ich der Verfärbung der Schale zu Folge H_2S vermuthete, denselben auch nicht durch die chemische Reaction nachweisen können.

Eine andere Beobachtung betrifft das Verhalten der auf der anaëroben Platte gewachsenen Vibrionen „Shanghai", „Paris" und „Finthen" im hängenden Tropfen und gefärbten Präparat. Im lebenden Zustand zeigten dieselben ein ungewöhnlich lebhaftes Mückenschwärmen, während bei der Behandlung mit der Anilinfarbe, am besten mit dem Löffler'schen Methylenblau, der Bakterienleib selbst nur schwach die Farbe aufnahm und nur an den beiden Polen ein intensiv tingirter Punkt sichtbar wurde. Häufig war in der Mitte der Bakterienzelle eine helle ungefärbte Lücke zu sehen, welche auch nach ihrem optischen Verhalten im hängenden Tropfen sehr wohl als Spore angesprochen werden konnte. Jeder Versuch jedoch, dieselbe nach Art und Weise der Sporenfärbung mit Farbe zu imprägniren, misslang, immer wurde bei der Nachbehandlung mit dem salzsauren Alkohol das Anilinwasserfuchsin aus allen Theilen des Präparates gleichmässig entfernt. Unter den anaëroben Verhältnissen im hohen Traubenzucker-Agar kam es gleichfalls immer zur Entwickelung von Choleracolonieen, wenn dieselben auch niemals grösseren Umfang erreichten. Die Cholerabakterien starben auch bei lang andauerndem Sauerstoffmangel keineswegs ab, ich habe sie mehrmals noch vollständig lebensfähig gefunden, auch wenn durch 8 bis 10 Wochen im hohem Agar der Zutritt jeglichen Sauerstoffes verhindert gewesen war.

Wie aus den mitgetheilten Versuchen hervorgeht, habe ich ziemlich häufig und in nicht unbedeutenden Mengen das Vorhandensein von Schwefelwasserstoff in den inficirten Eiern nachweisen können. Niemals war jedoch die Entwickelung von H_2S so stark, dass durch dieselbe ein Ueberdruck in dem Ei zu Stande kam, so wie es Scholl bei seinen Versuchen beschreibt. Ich fand im Gegentheil jedes Mal, auch bei den verunreinigten Eiern, an dem eröffneten Pol zwischen Schale und Einhalt einen $^1/_2$ bis 1 ^{cm} hohen leeren Raum, ein Befund, wie ich ihn schon im vorigen Jahr zu machen Gelegenheit hatte. Ob der Grund für die starke Gasproduction in den von Scholl geimpften Eiern in einer Eigenthümlichkeit der von ihm dazu benützten Cultur, oder in anderen Umständen zu suchen ist, muss so lange, als noch keine sorgfältige Nachprüfung dieser Angaben vorliegt, unentschieden bleiben.

Was schliesslich die Behauptung Pfeiffer's betrifft: „dass die Hühnereier ein sehr ungeeignets Material für die Züchtung der Koch'schen Kommabacillen darstellen, und dass überraschend oft trotz aller antiseptischen Cautelen Verunreinigungen der Culturen auftreten", so muss ich derselben auf Grund meiner eigenen Erfahrungen entschieden widersprechen. Mir erscheint die Anlegung von Eierreinculturen in der von mir angewendeten Art und Weise nicht viel schwieriger, als die von Gelatinestichculturen, ich habe durch accidentelle Verunreinigungen nur einen geringen Procentsatz, von 37 geimpften Eiern 2 bis 5 Procent, verloren.

Hrn. Prof. C. Fränkel spreche ich an dieser Stelle für das fördernde Interesse an dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aus.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Scholl, Untersuchungen über giftige Eiweisskörper bei Cholera asiatica und einigen Fäulnissprocessen. *Archiv für Hygiene.* 1892. Bd. XV.

2. Gruber und Wiener, Cholerastudien. *Ebenda.* 1892. Bd. XV.

3. Hammerl, Thierinfectionsversuche mit Choleraculturen verschiedener Herkunft und das Verhalten derselben im Blutserum normaler Meerschweinchen und in dem des Menschen. *Hygienische Rundschau.* 1893. Nr. 13.

4. R. Pfeiffer, Untersuchungen über das Choleragift. *Diese Zeitschr.* Bd. XI.

5. Zenthöfer, Ueber das Verhalten der Choleraculturen in Hühnereiern. *Ebenda.* Bd. XVI.

6. Pfeiffer, Studien zur Choleraätiologie. *Ebenda.* Bd. XVI.

7. Klein, Beobachtungen über die Cholera in England. *Ebenda.* Bd. XVI.

8. Hueppe, Ueber die Verwendung von Eiern zu Culturzwecken. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* 1888. Bd. IV.

[Aus dem hygienischen Institut zu Giessen.]

Der Nachweis der Diphtheriebacillen in den Lungen mehrerer an Diphtherie verstorbener Kinder durch gefärbte Schnittpräparate.

Von

Dr. **Kutscher,**
Assistenzarzt am Institut.

In seinem Vortrage „Ueber die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube, und beim Kalbe", gehalten zu Wiesbaden auf dem Congress für innere Medicin, giebt Löffler[1] an, dass er die von ihm gezüchteten Erreger der menschlichen Diphtherie niemals in den inneren Organen von Diphtherieleichen, sondern nur in den Membranen gefunden habe. Er vernachlässigte dabei merkwürdiger Weise drei in seiner ersten Arbeit[2] über die Aetiologie der Diphtherie aufgeführte Fälle, wo er die Diphtheriebacillen im Lungengewebe durch gefärbte Schnittpräparate und theilweise auch durch Cultur nachwies, ohne deren Vorkommen in diesen Organen durch postmortale Vorgänge zu erklären, wie er es betreffs ihres Eindringens in das Involucrum der Leber that. Später[3] verallgemeinerte er die auf dem Wiesbadener Congress gemachte Angabe zu dem Satz, „der Diphtheriebacillus selbst dringt in die Blutgefässe und in die inneren Organe nicht ein". Diese Annahme fand keinen Widerspruch bis es Frosch[4] durch das Culturverfahren gelang, die Diphtheriebacillen in Gehirn, Lunge, Leber, Milz, Nieren, in den Cervical- und Bronchialdrüsen, sowie im Herzblut, der Pericardial- und Pleuralflüssigkeit von Diphtherieleichen fast regelmässig in bald kleineren, bald grösseren Mengen nachzuweisen. Die Fragen, wie

[1] *Separatabdruck aus den Verhandlungen des Congresses für „Innere Medicin."*
[2] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. II.
[3] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1890. Nr. 39.
[4] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIII. S. 42.

die in den inneren Organen enthaltenen Bacillen in dieselben eindringen, und welchen Einfluss sie auf diese, sowie den Krankheitsverlauf ausüben, liess Frosch unerledigt. Ebenso werden in der übrigen Litteratur, welche auf die Verbreitung der Diphtheriebacillen im menschlichen Körper Bezug hat, und betreffs deren Zusammenstellung ich auf die Arbeit von Frosch verweisen kann, soweit mir bekannt ist, diese beiden Punkte nicht berührt.

Zur Klärung der oben aufgeworfenen Fragen, glaube ich, wenigstens sofern sie sich auf die Invasion der Diphtheriebacillen in die menschliche Lunge beziehen, im Folgenden einige nicht unwesentliche Beobachtungen, welche ich an dem einer Reihe von tödtlich verlaufenen Diphtheriefällen entstammenden Schnittmaterial machte, bekannt geben zu können.

Für meine Untersuchungen standen mir die Organe von zehn Kindern, bei denen die Diagnose auf Diphtherie gelautet hatte, zur Verfügung.[1] In einer Anzahl der Fälle konnte ich der Section beiwohnen und durch die Anlegung von Platten (ich wandte dabei ausschliesslich das von Frosch angegebene Verfahren an) mich über die Vertheilung der Diphtheriebacillen in den Organen orientiren, sowie durch die weitere Untersuchung der auf den Platten gewachsenen Colonieen die Ergebnisse der Schnittfärbung controliren. Bei einigen Fällen dagegen musste ich mich auf die Schnittuntersuchung der im hiesigen pathologischen Institut nach der Section in Alkohol eingelegten und mir zugestellten Organstücke beschränken. Zur Schnittfärbung bediente ich mich einer Modification der Gram'schen Methode, welche ich bei der Färbung des von mir beschriebenen Bacillus pseudotuberculosis murium benutzt hatte, und die ich auch schon, bevor ich mich mit meiner jetzigen Arbeit beschäftigte, mit gutem Erfolge zur Tinction von Diphtheriebacillen in diphtherischem Material dann verwandte, wenn das Löffler'sche oder das einfache Gram'sche Verfahren zu versagen schien. Da ich die in der Folge erhaltenen Resultate zum grossen Theil der genannten Modification der Gram'schen Färbung verdankte, will ich nochmals kurz angeben, wie ich bei der Tinction der Schnitte verfuhr. Nachdem ich filtrirtes gesättigtes Anilinwasser, 5 procent. Carbolsäure und absoluten Alkohol zu gleichen Theilen gemischt hatte, setzte ich dieser wasserklaren Flüssigkeit Gentianaviolet in Substanz im Ueberschuss zu. Dadurch erhielt ich eine tiefdunkelviolete, klare, dauerhafte Farblösung. Von derselben setzte ich einem Uhrschälchen mit destillirtem Wasser so lange tropfenweise zu, bis sich an der Oberfläche ein schillerndes Häutchen zu bilden begann, es genügten in der

[1] Bei der Beschaffung des Materials und der Krankengeschichten habe ich mich der dankenswerthen Unterstützung der Herren Professoren Dr. Bostroem und Dr. Poppert, sowie der Herren DDr. Weissgerber, Wilms, Langgut und Strauss zu erfreuen gehabt.

Regel 15 bis 20 Tropfen. In dieses Uhrschälchen kamen die Schnitte für 15 bis 20 Minuten, darnach spülte ich sie in destillirtem Wasser ab und übertrug sie für kurze Zeit in gesättigtes, filtrirtes Anilinwasser. Aus dem Anilinwasser brachte ich sie für 1 bis 2 Minuten in Jodjodkaliumlösung, darauf bis zur Entfärbung in absoluten Alkohol, aus dem Alkohol in Xylol. Aus dem Xylol wurden sie auf den Objectträger gezogen und in Kanadabalsam eingebettet. In so behandelten Schnitten lagen die Diphtheriebacillen als tiefdunkelblau gefärbte Stäbchen auf fast farblosem Grunde, in welchem nur die Zellkerne noch einen leichten braunrothen bis bläulichen Farbenton behalten hatten. Deckglaspräparate färbte ich, indem ich dieselben entweder 10 bis 15 Minuten in der kalten, oder 1 bis 5 Minuten in der mässig erwärmten verdünnten Lösung hielt, darauf mit destillirtem Wasser abspülte, für eine Minute in Jodjodkaliumlösung brachte und hierauf in absolutem Alkohol entfärbte.

Bereits aus der anatomischen Lage der verschiedenen inneren Organe zu den Gebilden der Nasen- und Rachenhöhle, von denen die diphtherischen Erkrankungen ihren Ausgang zu nehmen pflegen, lässt sich mit Wahrscheinlichkeit schliessen, dass besonders häufig die Lungen einer Infection durch Diphtheriebacillen ausgesetzt sein müssen. Ich durfte daher voraussetzen, dass, wenn es mir überhaupt gelingen sollte, die Diphtheriebacillen in Schnitten innerer Organe aufzufinden, ich ihnen am ersten in der Lunge und zwar gemäss den von Frosch erhobenen Befunden in den bronchopneumonischen Herden begegnen würde.

Schon der erste der von mir genau untersuchten Fälle, es handelte sich um ein nach siebentägigem Kranksein gestorbenes und kurz darauf secirtes Kind, bestätigte diese Annahme. Bei demselben war während der Section ausser diphtherischen Belägen im Rachen, Kehlkopf, der Trachea und den grösseren Bronchien ein kleiner Herd im rechten oberen Lungenlappen aufgefallen, welcher stärker injicirt und weniger lufthaltig wie das umgebende Gewebe erschien. Die übrigen Organe boten nichts Bemerkenswerthes. In Ausstrichpräparaten, welche von den erkrankten Lungenpartieen angefertigt waren, fanden sich vereinzelte oder gruppenweise angeordnete, der geschilderten Färbung zugängliche Stäbchen. Dieselben Stäbchen liessen sich ohne Schwierigkeit in Schnitten durch das veränderte Lungengewebe nachweisen. Sie besassen häufig die für Diphtheriebacillen charakteristische Form und lagen meist zu mehreren in Zellen eingeschlossen innerhalb der mit zelligem Exsudat erfüllten Alveolen. Meist waren sie die einzigen nachweisbaren Mikroorganismen, nur selten traf man neben ihnen vereinzelte Kokken. Frei von Bakterien zeigte sich das für's blosse Auge nicht veränderte Lungengewebe. Der an den inficirten Platten erhobene Befund machte es zweifellos, dass die

im vorstehenden Falle beobachteten Stäbchen Diphtheriebacillen seien. Denn auf Platten, die mit Gewebssaft der pathologisch veränderten Lungenpartieen beschickt gewesen, waren neben zahlreichen Diphtheriecolonieen nur wenige Colonieen von Staphylococcus albus und von Streptokokken zur Entwickelung gekommen. Auf den anderen Lungenplatten zeigten sich nur ganz vereinzelte Diphtherie- und Streptokokkencolonieen. Die mit Milz-, Nieren- und Lebersaft bestrichenen Platten blieben steril; ich stand daher von der mikroskopischen Untersuchung dieser Organe ab. Bei Prüfung der von den Platten gewonnenen Diphtheriebacillen auf ihre Virulenz erwiesen sich dieselben äusserst giftig für Meerschweinchen, da $0{\cdot}5^{ccm}$ einer 24stündigen Bouilloncultur die geimpften Thiere mit Sicherheit binnen 48 Stunden tödtete.

Der nächste Fall, in dem es zu makroskopischen Veränderungen in den Lungen gekommen war, betrifft ein am neunten Tage nach seiner Erkrankung gestorbenes Kind. Bei demselben ergab die 27 Stunden post mortem vorgenommene Section: Diphtherie des Kehlkopfes, geringe Membranen in der Trachea und den Bronchien; im rechten Unterlappen der Lunge mehrere grosse bronchopneumonische Herde; Milzschwellung; beginnende Nephritis. Auch hier konnte ich bereits in den von bronchopneumonischen Herden angefertigten Deckglaspräparaten neben sehr zahlreichen Streptokokkenketten ziemlich häufig kolbig verdickte Stäbchen nachweisen. In Schnitten jener Lungenpartieen erschienen die meisten Alveolen von einem zelligen Exsudat erfüllt, das durchsetzt war von zahlreichen theils in Zellen, theils frei gelegenen mit den oben beschriebenen Stäbchen identischen Bacillen und von Kokkenketten. Auch in den weniger veränderten Alveolen konnte man bereits eine oder die andere bezw. ein Gemisch der beiden Bakterienarten nachweisen. Ferner fand man sie in die perivasculären Lymphräume vorgedrungen, wo die Bacillen öfter zu kleinen Häufchen vereint waren. Weniger an dem Krankheitsprocess betheiligt zeigten sich die Bronchien, von denen nur einzelne kleine bei intactem Epithel durch ein zellreiches, Streptokokken und Bacillen führendes Exsudat erfüllt waren. Frei von Bakterien war das normale Lungengewebe. Auf den von den bronchopneumonischen Herden angelegten Plattenculturen waren sehr zahlreiche, für Meerschweinchen äusserst virulente Diphtheriecolonieen zur Entwickelung gekommen. In ungefähr gleicher Anzahl waren Streptokokkencolonieen vorhanden. Ausserdem liessen sich einzelne Colonieen des Staphylococcus albus und eines kurzen, plumpen, durch die benutzte Färbemethode nicht tingirbaren Stäbchens nachweisen. Aus diesen Culturresultaten geht wohl mit Sicherheit hervor, dass die in den Schnitten sichtbar gewordenen Stäbchen Diphtheriebacillen gewesen sein müssen. Trotzdem ich aus dem Milzsaft vereinzelte virulente Diphtherie-

bacillen und zahlreiche Streptokokkencolonieen züchten konnte, gelang es mir in den Schnitten nur selten kurze Kokkenketten, nie jedoch Diphtheriebacillen nachzuweisen. Nierenplatten und -schnitte ergaben ähnliche Resultate. Die Leberplatten blieben steril.

Eine Complication der Diphtherie durch Lungentuberculose fand sich bei einem nach 12tägigem Krankenlager zum Exitus gekommenen Kinde. Denn bei der ca. 24 Stunden nach dem Tode ausgeführten Section wurde ausser diphtherischen vom Kehldeckel über den Kehlkopf, die Trachea und Bifurcation bis in die grösseren Bronchien sich erstreckenden Membranen im linken Unterlappen eine lobuläre Pneumonie und ein bereits verkäster tuberculöser Herd constatirt. Ferner bestand Verkäsung der Bronchialdrüsen, Verfettung der Nieren, Infectionsmilz. Durch Ausstrichpräparate vermochte ich in diesem Falle Stäbchen von verdächtiger Form nicht nachzuweisen. Selten, jedoch dann in der für die Löffler'schen Stäbchen typischen Gestalt und meist von Zellen aufgenommen, fand ich sie in den durch das pneumonisch veränderte Gewebe gelegten Schnitten. Ihr Vorkommen beschränkte sich auf die von Zellen erfüllten Alveolen. Frei von Stäbchen und nur von vereinzelten Streptokokkenketten durchsetzt waren die Schnitte durch den tuberculösen Herd, sowie die krankhaft nicht veränderten Lungenpartieen. Da auf den Lungenplatten neben wenigen Streptokokken- nur zahlreiche, für Meerschweinchen sehr giftige Diphtheriecolonieen gewachsen waren, so kann über die Natur der in den Schnitten tingirten Stäbchen ein Zweifel wohl nicht bestehen. Auf den Milzplatten waren in diesem Falle Diphtheriecolonieen in grösserer Zahl, auf einer Platte z. B. 15 neben ganz vereinzelten Streptokokkencolonieen gewachsen. In Schnitten dieses Organs vermochte ich sie jedoch nicht nachzuweisen. Nieren- und Leberplatten blieben steril.

Weit hochgradiger waren die Veränderungen bei einem anderen 10 Tage nach Beginn der Krankheit gestorbenen Kinde. Der Befund bei der $2^1/_4$ Stunde post mortem vorgenommenen Section lautete: Diphtherie des Kehlkopfes, der Trachea und Bronchien. Tracheitis. Bronchitis. Lobuläre Pneumonie des linken Oberlappens und rechten Ober- und Unterlappens. Kleinere lobuläre Herde im linken Unterlappen. Acute Nephritis. Kleine Blutungen im Dünndarm. In diesem Falle gelang es leicht in Ausstrichpräparaten, welche von dem eiterigen Secret der Bronchien oder dem Saft der pneumonischen Herde angefertigt waren, zahlreiche Stäbchen von so charakteristischer Form nachzuweisen, dass die Annahme, es handele sich um Diphtheriebacillen, durchaus nicht zweifelhaft sein konnte. Noch mehr wie in den Schnitten der vorher beschriebenen Fälle fiel an diesen Präparaten die häufige Lagerung der Bacillen in grossen einkernigen oder kleineren mehrkernigen Zellen auf, welche sie zuweilen in dichtgedrängten

Massen bis an den Rand erfüllten. Die Kerne der Zellen färbten sich meist gut, zuweilen jedoch erschienen sie blass und wie in Auflösung begriffen. Aehnliche Zellen kann man übrigens auch, zuweilen in grosser Menge, bei den mit Diphtherie subcutan vergifteten Meerschweinchen in der Nähe der Infectionsstelle beobachten, ein Befund, den bereits Löffler in seiner ersten Arbeit[1] über Diphtherie erwähnt. Sehr eigenartige Bilder gaben Schnitte durch die pneumonischen Lungenherde. Hier waren die von einem zelligen Exsudat erfüllten Alveolen stellenweise von sehr zahlreichen Diphtheriebacillen durchsetzt, welche bald in grösserer, bald kleinerer Anzahl von Phagocyten aufgenommen waren und nur selten frei zwischen den Zellen lagen. Daneben konnte man allerdings auch meist einzelne Kokken bemerken, doch überwogen die Diphtheriebacillen immer so bedeutend, dass die anderen Mikroorganismen ihnen gegenüber nicht in Betracht kamen. Dann fanden sich Partieen, in denen Diphtheriebacillen und Kokken, die ersteren fast immer in Zellen eingeschlossen, an Zahl einander gleich waren. Endlich konnte man Bilder erhalten, welche ausserordentlich an Streptokokkenpneumonieen erinnerten, so dass es längeren Suchens bedurfte, um die auch jetzt meist in Zellen gelegenen Diphtheriebacillen zwischen den Streptokokkenketten aufzufinden. Gleichfalls von einem dichten zelligen Exsudat erfüllt, waren sowohl die kleinen wie die grösseren noch Knorpel führenden Bronchien und in ihnen fanden sich zahlreiche Diphtheriebacillen, ähnlich wie in den Alveolen gelagert. Neben den Diphtheriebacillen kamen in den Bronchien allerdings ebenfalls Streptokokken vor, doch überwogen sie nie. Trotz dieser pathologischen Vorgänge zeigte sich das Epithel in einem Theil der Bronchien intact, in anderen aber war es zur Abstossung sowie Zertrümmerung desselben gekommen, und hier konnte man die Diphtheriebacillen an einzelnen Stellen in die ihres Epithels beraubte Bronchialwand eindringen sehen.

Mit dem eben geschilderten Befunde deckte sich das Ergebniss der Plattenculturen vollkommen, denn auf den mit dem Saft bronchopneumonischer Herde bestrichenen Platten fanden sich überwiegend Diphtheriebacillen, welche sich bei Verimpfung auf Meerschweinchen sehr virulent erwiesen. Daneben kamen allerdings auch zahlreiche Streptokokkencolonieen und wenige Colonieen des Staphylococcus aureus vor. Die wenigen auf den Milzplatten gewachsenen Diphtherie- und Streptokokkencolonieen hielten an Zahl einander das Gleichgewicht. Leber- und Nierenplatten blieben steril. In Schnittpräparaten von Milz, Niere, Leber vermochte ich überhaupt keine Mikroorganismen nachzuweisen.

---

[1] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. II. S. 464.

Da Fall V, in dem es sich um ein nach 16 Krankheitstagen gestorbenes Kind handelte, sowohl betreffs des Sectionsbefundes, als auch bezüglich des an den Schnitten erhobenen mikroskopischen Befundes, ferner der Plattenculturen und Thierversuche den oben geschilderten Verhältnissen ganz ähnliche bot, so kann ich auf eine nähere Schilderung verzichten.

Der letzte Fall, wo sich bereits aus den makroskopischen Organveränderungen die Localisation der Diphtheriebacillen vermuthen liess, betraf ein 11 Stunden post mortem zur Section gekommenes Kind, bei dem die Section Diphtherie des Rachens, des Kehlkopfes, der Trachea und grösseren Bronchien, Pleuritis adhaesiva beiderseitig, lobulär pneumonische Infiltrationen im linken Ober- und Unterlappen und im rechten Mittellappen ergeben hatte. Daneben fand sich geringe Schwellung der Milz und beginnende acute Schwellung der Nierenrinde. In Schnitten durch die pneumonisch veränderten Lungentheile hatten ausser den Diphtheriebacillen und Kokken noch zwei Stäbchenarten, die sich durch ihre Gestalt und Lagerung von den Diphtheriebacillen wohl unterscheiden liessen, die Färbung angenommen. Im Uebrigen waren die erhaltenen Bilder den unter Fall IV beschriebenen sehr ähnlich. Den zweifellosen Nachweis von Diphtheriebacillen in den anderen Organen vermochte ich nicht zu führen.

Bei denjenigen Kindern, bei welchen es während des Krankheitsverlaufes zu ausgebreiteten Organerkrankungen nicht gekommen war, verzeichnete der eine Sectionsbericht nur Diphtherie des Kehlkopfes und der Trachea mit Membranen in der Trachea und den grösseren Bronchien, beginnende Nephritis, Infectionsmilz. Eine Erkrankung des Lungenparenchyms wird nicht erwähnt. Auch an den Lungenschnitten fiel mikroskopisch ausser ganz vereinzelten bronchopneumonischen Herden zunächst nichts auf. Durchmusterte man die Schnitte jedoch mit der Oelimmersion, dann erschienen die Lungensepten von zahllosen Streptokokkenketten durchsetzt, ohne dass ihr Eindringen tiefergreifende Gewebeveränderungen zur Folge gehabt hätte. Diphtheriebacillen dagegen liessen sich nur in den bronchopneumonischen Herden und zwar im Gegensatz zu den meisten bisher geschilderten Fällen nicht in Zellen eingeschlossen, sondern in der Regel frei zu kleinen Häufchen vereinigt, nachweisen. Einige Kokkenketten fanden sich in der Milz; überhaupt keine Bakterien enthielten die vom Herzmuskel, den Nieren und der Leber hergestellten Schnitte.

Der nächste hier in Betracht kommende Fall betrifft ein 8 Stunden nach dem Tode secirtes Kind. Das Sectionsprotokoll lautet: Diphtherie des Rachens, der Trachea und grösseren Bronchien. Hyperämie und leichtes Oedem der Lunge. Acute Nephritis. Infectionsmilz. In Lungeschnitten zeigte sich das Parenchym durchsetzt von zahlreichen miliaren

bronchopneumonischen Herden, die ihren Ausgang meist von dem respirirenden Bronchiolus nahmen. Die äusserst zahlreich vorhandenen Diphtheriebacillen beschränkten sich ausschliesslich auf die bronchopneumonischen Herde und waren, von ein- bezw. mehrkernigen Zellen aufgenommen, selten frei als einzelne Individuen oder zu kleinen Häufchen vereinigt, im Exsudat und den Lungensepten gelegen. Die Zahl der übrigen sichtbaren Organismen, es handelte sich ausschliesslich um Kokken, war eine geringe. Frei von Bakterien erwiesen sich die vom Herzmuskel, der Milz und den Nieren angefertigten Schnitte. Hingegen fanden sich wieder in der Leber Diphtheriebacillen. Dieselben waren jedoch nur innerhalb und dicht unter der Leberkapsel in kleinen Gruppen oder kurzen Zügen sichtbar. Da eine Beschmutzung der Leber durch bacillenhaltigen Organsaft und ein Zusammenlagern mit anderen bacillenreichen Organtheilen während der Section nicht ausgeschlossen werden konnte, so ist ein erst nachträgliches Eindringen der Diphtheriebacillen im vorliegenden Falle nicht als unmöglich zu betrachten. Eine ähnliche wie die obige Erklärung gab Löffler von einem dem eben geschilderten fast gleichen Befunde und möchte ich daher diesem einmaligen Nachweis der Diphtheriebacillen in der Leber eine besondere Wichtigkeit nicht beimessen.

Bei einem anderen, 13 Tage nach Beginn der Krankheit zum Exitus gekommenen und 13 Stunden darnach secirten Kinde, ergab die Section Diphtherie des Kehlkopfes, der Trachea und Bronchien, geringes Lungenödem, acute Nephritis, Infectionsmilz. Die mikroskopische Untersuchung der Lunge liess schwerere Veränderungen des Gewebes nicht erkennen, obwohl die Lungensepten öfter von kurzen Streptokokkenketten durchwuchert waren. Neben den Streptokokken fand ich zuweilen vereinzelte Stäbchen. Da aber an ihnen weder Form noch Lagerung typisch war, möchte ich dieselben mit Bestimmtheit als Diphtheriebacillen nicht ansprechen, trotzdem auch auf den Lungenplatten neben zahlreichen Streptokokkencolonieen nur vereinzelte für Meerschweinchen virulente Diphtheriecolonieen sich entwickelt hatten. Durch Milzplatten und Milzschnitte liessen sich nur Streptokokken in diesem Organ nachweisen. Leber- und Nierenplatten blieben steril.

Gesondert möchte ich einen Fall besprechen, dessen gehärteten Organstücken etwas von den erkrankten Lungenpartieen nicht beigefügt worden war. Die Section hatte $1^1/_2$ Stunde post mortem stattgefunden. Sectionsbefund: Diphtherie des Rachens, der Epiglottis, des mittleren Theiles des Oesophagus und Magens. Fettige Degeneration des Herzens. Geringe Milzschwellung. Acute parenchymatöse Nephritis. In Schnitten durch den diphtherisch erkrankten Oesophagus konnte ich ziemlich zahlreiche Diphtheriebacillen innerhalb der Membran färben. Frei von Bakterien

waren Herz-, Milz- und Leberschnitte. Dagegen vermochte ich in einem Schnitt der hochgradig veränderten Nieren eine einzelne, fern von der Nierenkapsel im Bindegewebe gelegene, von Bacillen mit ausgesprochen keulenförmiger Gestalt erfüllte Zelle aufzufinden, und bin ich hier nicht im Zweifel, dass diese Stäbchen Diphtheriebacillen gewesen sind.

Demnach hatten sich also die Diphtheriebacillen durch gefärbte Schnittpräparate in 8 von 9 untersuchten Lungen nachweisen lassen, und nur einmal war durch die Färbung ein sicheres Resultat da nicht zu erzielen gewesen, wo durch Cultur und Thierversuch sich noch Diphtheriebacillen constatiren liessen. Einmal waren sie in einem Nierenschnitt, und einmal, jedoch nicht einwandsfrei, in Schnitten der Leber zu färben gewesen. Niemals dagegen vermochte ich sie in der Milz sichtbar zu machen, obwohl ich sie in den von der Milz angelegten Culturen fast regelmässig, wenn auch in beschränkter Zahl erhielt. Hier deckte sich demnach das Ergebniss der Culturen und der Schnittuntersuchung durchaus nicht, sondern es zeigte sich, dass die Färbung im Stich liess, sobald die Zahl der im Gewebe vertheilten Bacillen zu tief herabsank, ein neuer Beweis dafür, wie weit das Culturverfahren selbst guten Färbemethoden überlegen ist.

An der Hand des zusammengestellten Materials will ich nun versuchen, die Anfangs aufgeworfenen Fragen zu beantworten. Durch die obigen Befunde wurde meine im Beginn der Arbeit auf Grund einfacher Ueberlegung ausgesprochene Voraussetzung, dass die Lunge den häufigsten und heftigsten secundären Infectionen ausgesetzt sein müsste, vollkommen bestätigt. Der Infectionsweg, auf dem ihr die ersten Keime zugeführt werden, kann ein mehrfacher sein. Entweder müssen die Diphtheriebacillen aspirirt werden, ein Infectionsmodus, welcher mir am wahrscheinlichsten und der ganzen Sachlage am meisten zu entsprechen scheint, oder sie müssen auf dem Wege der Lymphbahnen eindringen. Die letztere Annahme kann nicht ganz von der Hand gewiesen werden, da es mir selbst gelang die Diphtheriebacillen häufig in den Lymphbahnen der Lunge nachzuweisen. Endlich kann die Infection eine gemischte sein, d. h. das Virus durch Aspiration und durch Verschleppung längs der Lymphbahnen in die Lungen gelangen, ein Infectionsmodus, der der vorherrschende sein muss, sobald es erst zu einer gewissen Vermehrung der Keime in den unteren Luftwegen und den Lymphbahnen gekommen ist. Nicht wesentlich scheinen bei der Lungeninfection die Blutbahnen in Betracht zu kommen, denn anderenfalls wäre es mir sicherlich einmal geglückt, die Diphtheriebacillen in den Blutgefässen nachzuweisen.

Wie verhält es sich nun mit der Infection der übrigen Organe? Dieselbe kann, das ist nach den Befunden Frosch's[1] und R. Pfeiffer's,[1]

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIII.

welche die Diphtheriebacillen im Herzblut nachwiesen, sicher, durch die Blutbahnen sich vollziehen, sie kann aber auch, ich verweise hier auf mein Nierenpräparat, dem Wege der Lymphbahnen folgen. Das eine aber scheint mir festzustehen, nämlich, dass ihr eine starke Vermehrung der Diphtheriebacillen, wie wir sie in den Lungen bemerken konnten, nicht folgt.

Die zweite Frage, ob die in die inneren Organe eingedrungenen Diphtheriebacillen eine Läsion derselben zur Folge haben, glaube ich betreffs der Lungen wenigstens mit Ja beantworten zu müssen. Der einzige Einwand, der gemacht werden könnte, ist der, dass die Läsion in der Lunge, also die bronchopneumonische Herdbildung und eiterige Bronchitis, durch irgend eine Schädlichkeit zunächst entstanden, und dann erst eine Einwanderung der Diphtheriebacillen erfolgt sei. Wäre dem so, dann dürfte man den Diphtheriebacillen nur in den bereits fertigen pathologischen Gewebeveränderungen begegnen. In Wirklichkeit traf ich sie jedoch ebenso in den erst beginnenden miliaren bronchopneumonischen Herden, wie in den grossen Herden, welche sich fast über den ganzen ergriffenen Lungenlappen ausdehnten; ich fand sie ferner in den erst wenig afficirten Bronchien, wie in den von zelligem Exsudat völlig erfüllten, die bereits weitgehende Zerstörungen ihres Epithels aufwiesen und zwar stets in einer Menge, die das Auftreten der genannten pathologischen Vorgänge wohl erklärbar macht. Welche Rolle daneben die gleichfalls stets vorhandenen Streptokokken gespielt haben, möchte ich noch dahingestellt sein lassen.

Die Lösung der dritten Frage ergiebt sich von selbst, nachdem die obigen Untersuchungen festgestellt haben, dass die Diphtheriebacillen sich innerhalb der Lunge zu Massen vermehren können, denen gegenüber die Summe der in den primären Herden enthaltenen zurücktritt. In solchen Fällen muss, das ist klar, die Erkrankung der Lunge für den Verlauf der Krankheit das ausschlaggebende Moment sein, und es wird verständlich, warum hier unsere Maassnahmen besonders häufig versagen.

Bevor ich meine Arbeit schliesse, möchte ich noch einmal auf die erste Löffler'sche Veröffentlichung über die Aetiologie der Diphtherie zurückkommen. Wie bereits erwähnt, hatte Löffler die Diphtheriebacillen dreimal, das war in ca. 43 Procent derjenigen Fälle, wo es sich um zweifellose Diphtherie gehandelt hatte, in der Lunge nachweisen können. Er hatte sie damals theils auf dem Epithel der Bronchien, theils im Alveoleninhalt und in den perivasculären Lymphräumen gefunden. Dass die Kenntniss dieser Funde so völlig verschwinden konnte, ist ein nicht uninteressanter Beitrag dafür, wie auch noch heutigen Tages nicht bloss Menschen und Sachen verloren gehen können.

[Aus dem Laboratorium von El. Metschnikoff im Institut Pasteur.]

Ueber die Hemmung der Milzbrandinfection durch Friedländer'sche Bakterien im Kaninchenorganismus.[1]

Von

Dr. **Freiherrn von Dungern.**

I.

Während Mischinfectionen nicht selten ganz besonders schwere Erkrankungen hervorrufen, wird in anderen Fällen wieder durch das Hinzutreten eines zweiten pathogenen Mikroorganismus eine Aenderung des pathologischen Processes zu Gunsten des befallenen Organismus bedingt. Vor Allem sind es die Milzbrandbacillen, welche bei Gegenwart anderer Spaltpilze im Organismus eine Schädigung erfahren. So hat Emmerich, der sich zuerst systematisch mit dieser Frage beschäftigt hat, einen derartigen Antagonismus den Milzbrandbacillen gegenüber für den Streptococcus Erysipeladis nachgewiesen.[2] Seine Untersuchungen zerfallen in zwei Gruppen. In der ersten wird gezeigt, dass Kaninchen durch Vorimpfung mit Erysipelkokken auch gegen Milzbrand eine gewisse Immunität erlangen, die jedoch nur von kurzer Dauer zu sein scheint. Während 15 Controlthiere in 2 bis 5 Tagen an Milzbrand zu Grunde gingen, überstanden von 15 vorgeimpften Kaninchen 7 beide Infectionen. Die zweite Versuchsreihe Emmerich's weist nach, dass die Milzbrandinfection beim Kaninchen auch dann noch durch Injectionen von Erysipelkokken gehemmt werden kann, wenn schon deutliche Symptome der Erkrankung wahrgenommen sind. Besonders günstige Resultate wurden von ihm durch intravenöse Injection von Erysipelkokken erzielt. Pawlovsky,[3] der

[1] Eingegangen am 25. Juni 1894.

[2] *Archiv für Hygiene.* Bd. VI. S. 442.

[3] Virchow's *Archiv.* 1887. Bd. CVIII. S. 495.

ebenso wie Watson-Cheyne[1] den Antagonismus zwischen Erysipelcoccus und Milzbrandbacillus im Organismus bestätigen konnte, zeigte dann, dass auch andere Spaltpilze wie der Bacillus von Friedländer und der Micrococcus prodigiosus im Stande sind, die Milzbrandinfection hemmend zu beeinflussen. Bouchard[2] bewies dasselbe für den Bacillus pyocyaneus. Zu dem gleichen Ergebniss kam Freudenreich,[3] der Kaninchen und Meerschweinchen in verschiedenen Stadien des Milzbrandes mit lebenden und sterilisirten Culturen des Bacillus pyocyaneus behandelte. Woodhead[4] und Cartwright Wood[4] untersuchten den Einfluss dieser sterilisirten Culturen auf den Verlauf des Milzbrandes bei Kaninchen. Drei Kaninchen, welche 5 Tage lang mit sterilisirten Culturen vorbehandelt worden waren, zeigten sich gegen Milzbrand widerstandsfähiger als das Controlthier, welches am 3. Tage nach der Infection starb; eines blieb am Leben, die beiden anderen gingen nach 7 und 9 Tagen an Milzbrand zu Grunde. Zwei weitere Kaninchen, welchen nach der Milzbrandinfection 7 Tage lang je 3 ccm einer 10 Tage alten sterilisirten Pyocyaneuscultur unter die Haut des Abdomens eingespritzt wurde, widerstanden dem Milzbrand, während das Controlthier wieder nach 3 Tagen unterlag. Bouchard[5] konnte diese günstigen Resultate nicht bestätigen. Wenn er auch einen gewissen hemmenden Einfluss der Stoffwechselproducte des Pyocyaneus auf den Verlauf des Milzbrandes wahrnahm, so beobachtete er doch niemals eine dauernde Heilung. Bessere Resultate hatte Buchner[6] mit sterilisirten Culturen des Friedländer'schen Kapselbacillus. Während 8 Controlthiere an typischem Milzbrand in 48 Stunden erlagen, konnte bei 21 Kaninchen, welchen entweder local in und um die Milzbrandinoculation oder auch an anderen Körperstellen sterilisirte Culturen des Pneumobacillus injicirt wurden, eine Hemmung der Milzbrandinfection beobachtet werden. In 11 von diesen Fällen erfolgte dauernde Heilung, bei den 10 anderen wurde der Tod an Milzbrand um 3 bis 4 Tage hinausgeschoben. Ein ganz ähnliches Ergebniss wurde auch an 4 Meerschweinchen erzielt. Es kann demnach als feststehend angesehen werden, dass die Milzbrandinfection durch verschiedene Spaltpilze oder deren Stoffwechselproducte gehemmt wird.

[1] *London Medical Record.* 1887.

[2] *Comptes rendus Ac. d. Sc.* avril 1888.

[3] Sur l'action du bacille pyocyanique sur la bactéridie charboneuse. *Annales. de micrographie.* 1889. Nr. 10.

[4] De l'action antidotique exusée par les liquides pyocyaniques sur le coms de la maladie charboneuse. *Comptes rendus des séances de l'Académie. des Sciences* 23./XII. 1889. T. CIX. Nr. 26.

[5] *Action des produits secrétés par les microbes pathogènes.* Paris 1890.

[6] *Berliner klinische Wochenschrift.* 1890. Nr. 10.

Weniger klar sind sich die Autoren über den Vorgang selbst, über die Art und Weise dieser Einwirkung. Emmerich beobachtete, dass grosse Mengen von Milzbrandbacillen unter dem Einfluss der Erysipelkokken in den Organen zu Grunde gehen. Zunächst zeigen sie noch ihre alten Contouren, färben sich aber nicht mehr nach Gram und sind nicht mehr entwickelungsfähig; dann zerfallen sie körnig und verschwinden endlich ganz. Da die Milzbrandbacillen in künstlichen Nährböden durch Erysipelkokken nicht im Geringsten gestört werden, so erklärte er den Antagonismus im Thierkörper durch eine Einwirkung auf die Körperzellen. Die Körperzellen sind es, die nach seiner Ansicht unter der Reizwirkung der Erysipelkokken eine ganz besondere Activität gegenüber den eindringenden Milzbrandbacillen erlangen. Diese gesteigerte Thätigkeit, welche sich morphologisch in der trüben Schwellung der Zellen zeigen sollte, dachte er sich als eine vermehrte Nahrungsaufnahme, die bis zur Beschlagnahme des gesammten intracellulären Nährmaterials gesteigert, das Leben der Milzbrandbacillen unmöglich machen konnte. Pawlovsky stellte die Hypothese auf, dass die Phagocyten nach der raschen Aufnahme saprophyter Bakterien sich auch den pathogenen gegenüber thätiger erweisen können. Auch Buchner nahm für die Stoffwechselproducte des Kapselbacillus von Friedländer eine indirekte Wirkung an und betonte die innige Beziehung der eitrigen Entzündung zur Hemmungswirkung. Nach den Untersuchungen von Freudenreich ist auch der Bacillus pyocyaneus nicht befähigt auf Milzbrandbacillen ausserhalb des Körpers entwickelungshemmend einzuwirken. Blagovestchensky,[1] der im Laboratorium von Metschnikoff die genauesten Untersuchungen über diese Frage gemacht hat, kam dagegen zu dem entgegengesetzten Resultate. Nach seinen Beobachtungen sind die gasförmigen Producte dieser Bacillen im Stande, die Entwickelung der Milzbrandbacillen entschieden zu hemmen, selbst dann, wenn die Mikroorganismen sich nicht in direktem Contact, sondern nur unter derselben Glasglocke befinden. Es handelt sich demnach um eine direkte Wirkung der Pyocyaneusstoffwechselproducte auf die Milzbrandbacillen.

II.

Um zu entscheiden, ob der Antagonismus immer auf einer direkten Schädigung der Milzbrandbacillen beruht, oder ob es sich doch um eine indirekte, eine reactive Wirkung handeln kann, mussten noch mehr Untersuchungen mit anderen antagonistisch wirkenden Spaltpilzen angestellt

[1] Sur l'Antagonisme entre les bacilles du charbon et ceux du pus bleu. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890. p. 689.

werden. Ich habe mich deshalb im Laboratorium von Metschnikoff zur Lösung dieser Frage mit der Hemmung der Milzbrandinfection durch den Friedländer'schen Kapselbacillus und seine Stoffwechselproducte beschäftigt. Es wurde dabei einerseits ein Pneumobacillus des Institut Pasteur verwandt, der für Kaninchen nur wenig virulent ist, andererseits ein bei einem Fall von hämorrhagischer Sepsis isolirter Kapselbacillus,[1] welcher intravenös injicirt in der Dose einer halben Platinöse Agar-Cultur vier Kaninchen in 12 bis 18 Stunden tödtete. Bei den Untersuchungen mit sterilisirten Culturen wurde nur die virulentere Varietät der Friedländer'schen Bacillen benutzt. Es waren immer 2- bis 3tägige bei 36° gewachsene Agar-Culturen, welche sorgfältig abgeschabt und in wenig sterilisirtem Wasser suspendirt 1 Stunde lang im Wasserbad auf 60° erwärmt worden waren. Die Milzbrandbacillen waren sporenhaltig und tödteten, in kleinsten Mengen subcutan injicirt, Meerschweinchen in 36 bis 48 Stunden. Als Versuchsthiere dienten ausschliesslich Kaninchen. Obgleich das Gewicht der Thiere bei der Milzbrandinfection keine grosse Rolle spielt, wurde doch darauf gesehen, dass jeweils das schwerere Kaninchen als Controlthier benutzt wurde.

Die antagonistische Wirkung der lebenden Kapselbakterien den Milzbrandbacillen gegenüber wurde an 18 Kaninchen erprobt.

In der Mehrzahl der Fälle wurden Milzbrandculturen injicirt; diese waren immer, auch bei den späteren Versuchen, bei 36° auf gewöhnlichem Pepton-Agar gewachsen und 1 bis 2 Tage alt. Von einer solchen Cultur wurde dann ein Theil in sterilisirtem Wasser suspendirt, mit einer Platinöse einer jungen Cultur Friedländer'scher Bacillen versetzt und dem Thiere eingespritzt. Das Controlthier erhielt immer genau die gleiche Menge derselben Milzbrandbacillencultur ohne den Zusatz von Kapselbakterien. Da auch in ein und derselben Spaltpilzcultur die einzelnen Individuen von verschiedener Virulenz sein können, so injicirte ich immer grosse Dosen. Bei der Einbringung in die vordere Augenkammer lässt sich die Menge nicht genau angeben, da ein Theil der eingeführten Bakteriensuspension zur Einstichsöffnung leicht wieder herausströmt, wenn der intraoculare Druck steigt. Ich bediente mich immer einer möglichst starken Suspension, welche nach Ablassen des gesammten Humor aqueus durch die schräg eingestochene Nadel der Pravaz'schen Spritze in möglichst grosser Menge eingeführt wurde. Bei den subcutanen Infectionen wurde $^1/_8$ bis $^1/_2$ Agar-Cultur verwandt. Einer solchen Mischinfection wurden 9 Thiere unterzogen. Kein einziges derselben ist an Milzbrand zu Grunde

[1] Ein Fall von hämorrhagischer Sepsis beim Neugeborenen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1893. Bd. XIV. Nr. 17.

gegangen. Die bei diesen Versuchen verwandten Controlthiere starben alle an Milzbrand nach $^3/_4$, $1^1/_2$, 2, $2^1/_2$ Tagen. Bei dem ersten dieser Thiere wurde die Verallgemeinerung des Milzbrandes allerdings wohl durch Secundärinfection mit Kaninchensepticämie beschleunigt.

Die gleichen Resultate zeigten sich bei Sporeninfection. Zur Isolirung der Sporen bediente ich mich alter Milzbrandculturen auf Agar ohne Pepton, da die Sporenbildung viel rascher vor sich geht, wenn Milzbrandbacillen auf ärmeren Nährböden bei Luftzutritt wachsen. In eine möglichst concentrirte Suspension solcher Culturen in sterilisirtem Wasser wurden dann, nachdem die letzten Milzbrandstäbchen noch durch ein halbstündiges Erhitzen auf 70° im Wasserbad getödtet waren, Seidenfäden getränkt, welche in getrocknetem Zustand bei den Versuchen zur Verwendung kamen. Ein solcher Seidenfaden wurde dann jeweils in drei gleiche Theile getheilt. Das eine Drittel wurde dem Controlkaninchen in die vordere Augenkammer gebracht, das zweite Drittel kam zur abermaligen Controle in Bouillon, das dritte Theilstück wurde in die vordere Augenkammer des Versuchskaninchens eingeführt, nachdem es mit frischer Agar-Cultur von Friedländer'schen Bacillen umgeben war. 4 Thiere wurden auf diese Weise mit Milzbrandsporen und Kapselbacillencultur inficirt; sie blieben sämmtlich am Leben, während die Controlkaninchen wieder alle an Milzbrand starben.

Bei weiteren 5 Versuchen wurde ein an Milzbrandbacillen sehr reiches Meerschweinchenblut in grossen Dosen mit und ohne Zusatz von Friedländer'schen Bakterien sowohl in die vordere Augenkammer wie unter die Haut des Ohres eingeführt. Es war dies die schwerste Form der Milzbrandinfection, welche zur Verwendung kam. Bei den 3 intraoculär auf diese Weise mit beiden Mikroorganismen inficirten Thieren zeigte sich die antagonistische Wirkung der Kapselbakterien den Milzbrandbacillen gegenüber wieder sehr deutlich, keines der 3 Kaninchen ging an Milzbrand zu Grunde. Die 3 anderen Kaninchen dagegen, welche Milzbrandblut ohne Friedländer'sche Bacillen erhalten hatten, starben alle an typischem Milzbrand nach $1^1/_2$, 4 und 11 Tagen. Bei dem letzten dieser Thiere wurde der Tod wohl durch eine antagonistisch wirkende Secundärinfection, welche eine eitrige Iritis zur Folge hatte, länger hinausgeschoben.

Bei den 2 Kaninchen, welchen je 0,35 ccm Milzbrandblut mit Pneumobacillencultur (Institut Pasteur) unter die Haut des Ohres gespritzt wurde, erwies sich die Hemmungswirkung weniger wirksam. Nur eines der beiden Thiere blieb am Leben, das andere erlag nach 2 Tagen dem Milzbrand. Es wurde hier die weniger virulente Varietät des Friedländer'schen Bacillus verwandt, doch hat sich in anderen Fällen (Kaninchen

IV und XII) kein Unterschied in der Wirkung gezeigt. Es ist dies das einzige von den 18 der Mischinfection unterworfenen Kaninchen, bei dem sich die Milzbrandinfection verallgemeinert hat.

Wir können demnach aus diesen Versuchen schliessen, dass eine Hemmung der Milzbrandinfection stattfindet, wenn lebende Friedländer'sche Bacillen sich an der Infectionsstelle befinden. 9 von diesen 18 Kaninchen wurden 3 bis 6 Wochen nach überstandener Mischinfection auf's Neue Milzbrandbacillen eingespritzt, diesmal jedoch ohne den Zusatz von Kapselbacillen. Nur eines von ihnen zeigte sich widerstandsfähiger (Kaninchen V), die anderen 8 starben an Milzbrand nach $1^3/_4$, $1^3/_4$, 2, 2, $2^1/_2$, 3, 4, 4 Tagen. Dieses Resultat der zweiten Impfung liefert uns den besten Beweis dafür, dass die erste Milzbrandinfection nicht in Folge individueller Widerstandskraft der Versuchsthiere localisirt geblieben ist. Wir können ferner daraus schliessen, dass die Milzbrandbacillen unter dem Einfluss der Friedländer'schen Bakterien zu Grunde gehen, bevor sie auf den Organismus immunisirend eingewirkt haben.

III.

Um das Schicksal der Milzbrandbacillen genau verfolgen zu können, mussten demnach die Vorgänge an der Inoculationsstelle in's Auge gefasst werden. Während der gewöhnliche Impfmilzbrand beim nicht immunisirten Kaninchen nur ausnahmsweise eine geringe Diapedese weisser Blutzellen bedingt, ruft der Friedländer'sche Kapselbacillus mit oder ohne Milzbrandbacillen eingeimpft, immer eine sehr starke eitrige Entzündung hervor. Etwa 5 bis 6 Stunden nach Einführung in die vordere Augenkammer beginnt schon die Trübung der brechenden Medien des Auges sichtbar zu werden. Nach 12 Stunden hat sich eitrige Iritis mit mehr oder weniger ausgebildetem Hypopyon eingestellt; nach 18 bis 24 Stunden ist die Pupille meist nicht mehr zu erkennen. Der endliche Ausgang des ganzen Processes ist Vereiterung oder Atrophie des Bulbus.

Unter die Haut des Ohres gebracht, bewirken sowohl die hier verwandten Milzbrandbacillen wie Friedländer'schen Bakterien allein für sich oder in Mischcultur in 2 bis 6 Stunden die Bildung eines starken Oedems, welches in 18 bis 24 Stunden sehr leukocytenreich wird, wenn der Friedländer'sche Bacillus mit beteiligt ist.

Um das Verhalten dieser Leukocyten den Milzbrandbacillen gegenüber beobachten zu können, wurde in einer grösseren Anzahl von Fällen im Verlauf des ersten Tages nach der Infection Exsudat an der Inoculationsstelle mit einer feinen Glaspipette entnommen und mikroskopisch

untersucht. In den allerersten Stunden findet man nur die injicirten Spaltpilze unverändert vor. Nach 5 bis 6 Stunden enthält das Präparat neben freiliegenden, nach Gram gut färbbaren Milzbrandstäbchen und Friedländer'schen Bakterien Leukocyten in geringer oder auch schon grösserer Anzahl. Die Mehrzahl dieser Leukocyten hat neben Friedländer'schen Bakterien Milzbrandbacillen aufgenommen, welche auch in den Zellen nach Gram noch gut färbbar sind. Verfolgt man den Process in den darauf folgenden Stunden weiter, so kann man sich leicht überzeugen, dass immer mehr Milzbrandstäbchen in den Leukocyten liegen und in denselben zu Grunde gehen. Sie behalten zunächst ihre Contouren noch bei, färben sich aber nicht mehr nach Gram und verschwinden endlich ganz. Nach 18 bis 24 Stunden sind nach Gram färbbare Bacillen meist weder in- noch ausserhalb der Leukocyten mehr aufzufinden. Wir können demnach aus diesen Beobachtungen ersehen, dass wenn die Milzbrandinfection sich unter dem Einflusse der Friedländer'schen Kapselbakterien nicht verallgemeinert, die Milzbrandbacillen an der Inoculationsstelle von Phagocyten aufgenommen und in denselben zerstört werden.

In den beiden Fällen, wo keine Culturen, sondern eine grössere Dose von milzbrandbacillenhaltigem Blut subcutan mit Kapselbacillen injicirt wurde, trat die Phagocytose, wohl in Folge grösserer Virulenz der Milzbrandbacillen, erst später ein. 8 Stunden nach der Infection hatten die im Exsudat schon reichlich vorhandenen Leukocyten noch keine Milzbrandstäbchen aufgenommen, und nach 24 Stunden konnten noch gut gefärbte Milzbrandbacillen in- und ausserhalb der Zellen nachgewiesen werden.

Ganz ähnlich wie hier, wo es sich um besonders virulente Milzbrandbacillen handelte, fand die Phagocytose bei 4 weiteren Kaninchen statt, bei welchen statt der lebenden Kapselbacillen sterilisirte Culturen derselben mit den Milzbrandbacillen zusammen unter die Haut des Ohres eingeführt wurden. Auch unter diesen Bedingungen stellte sich immer eine reichliche Diapedese der weissen Blutzellen ein, auch hier kam es immer zur Phagocytose der grossen Mehrzahl der Milzbrandbacillen. Doch war dieselbe weniger rasch wirkend als unter der Einwirkung lebender Kapselbacillen. Nach 24 Stunden waren immer noch freiliegende nach Gram färbbare Milzbrandstäbchen aufzufinden. Auch kam es nur in einem von den 4 Fällen zu einer vollständigen Zerstörung sämmtlicher Mikroorganismen. Die 3 anderen Thiere starben an Milzbrand, obgleich täglich eine neue Injection von sterilisirten Friedländer'schen Bacillen am Orte der Milzbrandinoculation gemacht wurde, solange bis mikroskopisch keine nach Gram gefärbten Stäbchen in dem Exsudat mehr gefunden wurden. Bei 2 von diesen 3 Thieren trat der Tod allerdings erst 6 und

$7^1/_2$ Tage nach der Infection ein. Wir erkennen demnach aus dieser Versuchsreihe, dass die hemmende Wirkung der sterilisirten Kapselbacillenculturen auf Milzbrand eine geringere ist als die der lebenden Bakterien, wenngleich sie auch hier sich deutlich zu erkennen giebt.

IV.

Nachdem wir also gesehen haben, dass die Milzbrandinfection durch Friedländer'sche Kapselbacillen oder auch durch die in denselben enthaltenen Substanzen im Kaninchenorganismus gehemmt wird, müssen wir uns weiter die Frage vorlegen, auf welche Weise diese Hemmung zu Stande kommt. — Da wir beobachtet haben, dass die injicirten Milzbrandbacillen am Orte der Inoculation von Phagocyten aufgenommen werden und in denselben verschwinden, so kann es sich nur um zwei Möglichkeiten handeln. Es findet entweder eine Einwirkung auf die Milzbrandbacillen oder aber auf die Leukocyten statt. Welche von beiden in unserem Falle vorliegt, lässt sich aus dem mikroskopischen Befunde natürlich nicht entnehmen. Wir beobachten ja nur das Resultat in dem Kampfe zwischen Phagocyten und pathogenen Mikroorganismen. Dieses Resultat wechselseitiger Einwirkung wird aber das gleiche bleiben, ob nun die letzteren geschädigt oder die ersteren unter günstigere Bedingungen gesetzt werden.

Eine Schwächung pathogener Spaltpilze den Phagocyten gegenüber ist auf dreierlei Weise denkbar: erstens könnte es sich um eine baktericide oder entwickelungshemmende Wirkung nach Art der Antiseptica handeln, es könnte zweitens eine Abschwächung der Virulenz statthaben und drittens könnte noch eine Zerstörung der producirten toxischen Substanzen vor sich gehen.

Zur Entscheidung der ersten Frage wurde zunächst das gegenseitige Verhalten der Milzbrandbacillen und Friedländer'schen Bakterien in künstlichen Nährböden genauer untersucht. Es zeigte sich dabei, dass beide Spaltpilze sowohl in flüssigen wie auf festen Nährböden (Agar, Blut-Agar, Bouillon, Humor aqueus) sehr gut neben einander wachsen. Inficirt man Agarplatten kreuzweise mit beiden Mikroorganismen, so wächst sogar häufig Milzbrand an der Kreuzungsstelle und wird durch die Friedländer'schen Bacillen erst dann verdrängt, wenn Sporenbildung eingetreten ist. Wir können demnach schon nach diesen Beobachtungen eine baktericide Wirkung ausschliessen.

Es steht uns aber noch eine feinere Methode zu Gebote, um zu prüfen, ob nicht doch wenigstens eine Entwickelungshemmung der Milz-

brandbacillen den Untergang derselben begünstigt. Da die Milzbrandbacillen endogene Sporen bilden, so brauchen wir nur diese Ruheformen zu isoliren und zu untersuchen, ob sie in Contact mit Friedländer'schen Bakterien auswachsen, oder aber in ihrer Entwickelung gehemmt werden. Dieser Versuch erlaubt uns ausserdem die Vorgänge im Organismus selbst zu beobachten, wo die Bedingungen ja immerhin nicht ganz dieselben sind wie in künstlichen Nährböden. Es wurden deshalb bei mehreren Kaninchen sporenhaltige Seidenfäden mit Kapselbacillen umgeben in die vordere Augenkammer gebracht und nach 6 bis 7 Stunden zur mikroskopischen Untersuchung wieder entfernt. Während bei den analogen Versuchen von Blagovestchensky mit Bacillus pyocyaneus ein Auskeimen der Sporen nicht beobachtet wurde, so konnten hier junge frisch ausgewachsene Stäbchen constatirt werden. Auch in und auf künstlichen Nährböden keimen die Sporen trotz des Contactes mit Friedländer'schen Bakterien aus. Die Kapselbacillen wirken also weder in- noch ausserhalb des thierischen Organismus entwickelungshemmend oder gar tödtend auf die Milzbrandbacillen ein.

Es frägt sich demnach zweitens, ob die Virulenz der Milzbrandbacillen unter dem Einfluss der Friedländer'schen Bakterien und ihrer Stoffwechselproducte abnimmt. Diese Frage lässt sich leicht entscheiden, da ja bei den Spaltpilzen jede Aenderung einer Eigenschaft, welche unter bestimmten äusseren Bedingungen vor sich geht — mag es sich dabei um das morphologische Verhalten, Farbstoffproduction, Sporenbildung oder die Virulenz wie in unserem Falle handeln — hereditär wird, wenn diese äusseren Bedingungen nur lange genug eingewirkt haben. Da bei den Spaltpilzen die Generationen sehr rasch aufeinander folgen, so tritt dieser Vorgang in verhältnissmässig kurzer Zeit ein. Ein Hinderniss für die Abschwächung der Milzbrandbacillen ist nur die Milzbrandspore. Diese behält immer die Virulenz des sie bildenden Bacillus bei und wird, soweit bis jetzt bekannt ist, durch äussere Einflüsse nicht modificirt. Ich bediente mich deshalb für diese Versuche nicht sporenbildender Milzbrandbacillen, wie sie nach der von Roux entdeckten Methode aus sporenbildenden gezüchtet werden können.[1] Diese wurden in Bouillon übertragen, welchen soviel sterilisirte Agar-Culturen der Friedländer'schen Kapselbacillen zugefügt wurden, dass die bei den Versuchen im Organismus vorliegende Concentration jedenfalls weit überschritten war. Nachdem die Milzbrandbacillen hier 14 Tage lang bei 36° gewachsen waren, wurden sie wieder auf gewöhnlichen Agar übergeimpft, um dann auf ihre Virulenz

[1] Bactéridie charboneuse asporogène. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890. T. IV. p. 25.

geprüft zu werden. Eine Platinöse einer solchen Agar-Cultur wurde einem 670 grm schweren Meerschweinchen unter die Haut des Abdomens eingespritzt, während das 650 grm schwere Controlthier genau die gleiche Menge einer gleichalterigen Agar-Cultur der gleichen nichtsporenbildenden Milzbrandbacillen erhielt, welche 14 Tage lang in gewöhnlicher Bouillon ohne den Zusatz von sterilisirten Kapselbacillenculturen gewachsen waren. Beide Thiere starben zu gleicher Zeit nach nicht ganz 36 Stunden an Milzbrand; auch der Obductionsbefund war bei beiden genau der gleiche. Da Meerschweinchen gegen Milzbrand weniger widerstandsfähig sind als Kaninchen, so wurde der gleiche Versuch genau unter denselben Bedingungen an zwei möglichst gleichwerthigen Kaninchen wiederholt, auch hier mit demselben Resultate.

Wir folgern demnach aus diesen Versuchen, dass die Milzbrandbacillen durch die Kapselbakterien respective die in denselben enthaltenen Substanzen nicht abgeschwächt werden.

Von den drei Möglichkeiten einer direkten Schädigung der Milzbrandbacillen bleibt also nur noch die einer antitoxischen Wirkung übrig; es könnte sich noch um einen Antagonismus zwischen den Toxinen handeln. Zur Prüfung auf antitoxisches Verhalten bedient man sich bei den Untersuchungen der im Blutserum immunisirter Thiere enthaltenen schützenden Substanzen häufig folgender Methode.

Man injicirt das Blutserum zusammen mit der kleinsten noch sicher tödtenden Giftdose und nimmt dann eine antitoxische Wirkung an, wenn die Thiere am Leben bleiben. Auch diese Methode würde uns nicht erlauben, einen vollständigen Einblick in die Vorgänge im Organismus zu gewinnen, da sowohl der Tod wie das Ueberleben der Thiere sich mit und ohne eine direkte Giftzerstörung erklären liessen. Sterben die Thiere unter diesen Bedingungen, so ist damit wenigstens eine theilweise antitoxische Wirkung noch nicht mit Sicherheit auszuschliessen; diese könnte eben nicht ausreichend sein, um die auf einmal eingeführte relativ grosse Giftmenge unwirksam zumachen, bevor die lebenswichtigen Centren, deren Zerstörung den Tod des Thieres herbeiführt, ergriffen sind, wohl aber genügen, um die der verhältnissmässig kleinen Menge lebender Spaltpilze äusserlich anhaftenden Toxine unschädlich zu machen, bis die Mikroorganismen durch Phagocyten an weiterer Giftproduction verhindert werden. Bleiben die Versuchsthiere aber am Leben, so könnte es sich ausser einer direkten Giftzerstörung auch noch um eine rasch erfolgende Immunisirung der die Toxine zerstörenden Zellen des Organismus oder auch der Nervencentren selbst handeln. In unserem Falle steht uns diese Methode nicht einmal zu Gebote, da Milzbrandtoxine bisher noch nicht dargestellt werden können. Wir müssen demnach auf eine sichere

Entscheidung dieser Frage verzichten und uns mit hypothetischen Erwägungen begnügen. Von vorn herein wird man hier ja weniger an eine antitoxische Wirkung denken, da ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Gift und Gegengift, wie bei den Blutantitoxinen nicht vorliegt. Auch wird diese Annahme sehr unwahrscheinlich gemacht durch die Resultate einer weiteren Versuchsreihe, welche die Vorgänge an den Leukocyten noch mehr in den Vordergrund rücken.

V.

Es sollte durch diese Versuche festgestellt werden, ob die Kapselbacillen oder die in denselben enthaltenen Substanzen nur in unmittelbarer Nähe der Milzbrandbacillen antagonistisch wirken, oder ob durch dieselben eine allgemeine Immunisirung des Organismus gegen Milzbrand zu Stande kommen kann.

Es wurden deshalb zunächst drei Kaninchen so inficirt, dass die Milzbrandbacillen in die vordere Augenkammer des einen Auges, die Friedländer'schen Bakterien in die des anderen eingeführt wurden. Der ganze Verlauf der Milzbrandinfection war bei diesen Thieren genau der gleiche wie bei den Controlkaninchen, bei welchen der Infectionsherd mit Kapselbacillen nicht vorhanden war. Dieses negative Resultat konnte die gestellte Frage natürlich noch nicht entscheiden. Es bewies nur, dass unter diesen bestimmten Bedingungen eine Allgemeinwirkung ausbleibt, und diese Thatsache konnte sich ja auch dadurch erklären, dass nur eine sehr geringe Menge der Stoffwechselproducte des Kapselbacillus in die allgemeine Circulation gelangt, weil die Bakterien schon bald an der Inoculationsstelle durch Phagocyten aufgenommen werden. Es wurden deshalb bei einer grösseren Anzahl weiterer Kaninchen 1—2 sterilisirte Kapselbacillenculturen durch Injection in die Ohrvene direct in die Blutbahn eingeführt. Drei von diesen Thieren wurden gleichzeitig subcutan am Ohr mit Milzbrand inficirt. Während der ersten 20 Stunden nach der Infection war in diesen Fällen keinerlei entzündliche Reaction an der Inoculationsstelle zu constatiren; es kam weder zur Bildung eines Milzbrandödems, worauf wir noch später zurückkommen werden, noch auch zu einer Ansammlung von weissen Blutzellen um die injicirten Milzbrandbacillen.

Eines der Kaninchen starb schon nach 22 Stunden, schneller als sämmtliche Controlthiere, und die Section zeigte typische Verallgemeinerung der Milzbrandinfection ohne Betheiligung anderer Krankheitserreger. Bei den zwei anderen Thieren kam es noch nachträglich zu einer ziemlich ausgesprochenen leukocytären und phagocytären Reaction, das eine von ihnen, welchem nach 24 Stunden eine neue intravenöse Injection von

sterilisirten Kapselbacillen gemacht wurde, starb nach 2 Tagen, dsa andere erst nach 5 Tagen an Milzbrand.

Anders verlief der pathologische Process, als die Infection mit Milzbrand erst ein oder mehrere Tage nach der intravenösen Injection der sterilisirten Kapselbacillen vorgenommen wurde, was bei sechs Kaninchen geschah. Das charakteristische Milzbrandödem wurde auch hier wenigstens in den ersten Tagen bei sämmtlichen Thieren vermisst (es trat nur bei Kaninchen XXIX vor dem Tode auf). Doch kam es immer schon bald zu einer reichlichen Ansammlung von Leukocyten an der Inoculationsstelle selbst und zu einer erfolgreichen Phagocytose der Milzbrandbacillen. Eine dauernde Heilung wurde allerdings auch hier nicht beobachtet. Obgleich in dem an der Inoculationsstelle entnommenen Eiter Milzbrandbacillen häufig nicht mehr gefunden werden konnten, so erlagen die Thiere doch, wenn auch nach längerem Widerstand, an Milzbrand, bis auf eines, welches nach $5^1/_2$ Tagen an Kaninchensepticämie starb, ohne dass Milzbrandbacillen mikroskopisch oder culturell nachgewiesen wurden. Vier Kaninchen, welche einen und zwei Tage nach der intravenösen Injection der sterilisirten Kapselbacillencultur mit Milzbrand inficirt wurden, starben nach 6, 6, 6, 7 Tagen. Da aber 12 Kaninchen, welche ohne vorhergehende Injection von sterilisirten Kapselbacillenculturen ebenso am Ohr mit Milzbrand inficirt wurden, nach $1^1/_2$, $1^3/_4$, $1^3/_4$, 2, 2, 2, 2, $2^1/_2$, 3, 3, 4, 4 Tagen starben, so sprechen auch diese Zahlen in Uebereinstimmung mit der Veränderung des Entzündungsprocesses an der Inoculationsstelle deutlich genug für eine Hemmung der Milzbrandinfection in diesen Fällen.

Es geht demnach aus diesen Versuchen hervor, dass durch die intravenöse Injection von sterilisirten Kapselbacillen eine Allgemeinwirkung ausgeübt wird, welche die Widerstandskraft des Kaninchenorganismus gegen Milzbrand zunächst schwächt, dann aber nach etwa 24 Stunden steigert.

Zur Erklärung dieser Thatsache mussten die Veränderungen, welche nach der Injection der Kapselbacillentoxine am Kaninchen zu beobachten sind, berücksichtigt werden.

Von den 14 so behandelten Kaninchen starben 2, $1^3/_4$ und 2 Stunden nach der Injection. Bei dem einen von ihnen waren an den Organen keine Veränderungen makroskopisch wahrzunehmen, so dass der Tod wohl durch Lähmung nervöser Centren erfolgt ist. Bei dem anderen zeigten sich dagegen Veränderungen an den Lungen. Diese waren ausserordentlich hyperämisch und theilweise hämorrhagisch infiltrirt. Auch hier handelte es sich um eine toxische Wirkung, Embolien waren nirgends vorhanden. Vor dem Tode war die ausserordentliche Steigerung der Athem-

frequenz bei diesem Thiere sehr auffallend. Leichte Veränderungen im Athmungstypus wurden dagegen fast bei allen Kaninchen in der ersten Zeit nach der Injection beobachtet. Ebenso waren Kothabgang und Mattigkeit fast constante Symptome. Die Fieberreaction verlief auch bei gleicher Toxindose bei den einzelnen Thieren verschieden. Im Allgemeinen kam es zunächst zu einer Herabsetzung, dann zu einer Steigerung der Temperatur. Doch war der zeitliche Verlauf dieser beiden Phasen der Reaction verschieden. Ein Kaninchen, welches zweimal hintereinander der gleichen Injection sterilisirter Kapselbacillen unterworfen wurde, zeigte zwei Stunden nach der Injection das erste Mal eine Herabsetzung der Temperatur um $0{\cdot}6^0$, das zweite Mal dagegen eine Steigerung um $1{\cdot}6^0$. Man könnte hier daran denken, dass die schnell eintretende Steigerung der Temperatur auf einer Reaction des Organismus beruht, welche erst durch die erste Erkrankung erworben wurde. Wie dem auch sei, die Hemmung der Milzbrandinfection steht mit den Temperaturschwankungen jedenfalls in keinerlei Zusammenhang. Diese tritt auch ein, ohne dass die Temperatur die normale Grenze überschreitet.

Wichtiger für die Erklärung der Hemmungswirkung sind die Veränderungen am Entzündungsprocess, welche wir nach der Injection der sterilisirten Friedländer'schen Bakterien beobachten. Wir haben gesehen, dass in allen Fällen das Milzbrandödem ausgeblieben ist. Eine ähnliche Wirkung auf das Gefässsystem haben Charrin und Gley[1] nach Einführung der Stoffwechselproducte des Bacillus pyocyaneus, gesehen. Sie fanden, dass nach solchen Injectionen der Snellen-Schiff'sche Reflex langsamer und erst auf stärkere Reizung hin erfolgt und erklären diese Thatsache durch eine Lähmung der gefässerweiternden Centren. Auch haben sie diese Beobachtung mit der Immunitätslehre in Verbindung gebracht. Die Immunität besteht nach ihrer Ansicht nicht in einer Gewöhnung der Zelle an das Bakteriengift, sondern in einer Stärkung der gefässerweiternden Centren. Die Lähmung derselben soll dagegen den Austritt von Leukocyten aus der Blutbahn verhindern und dadurch das Thier für die Infection empfänglich machen.

Metschnikoff[2] ist dieser Ansicht entgegengetreten, indem er betont, dass bei der gewöhnlichen subcutanen Infection mit Bac. pyocyaneus oder auch mit dem Vibrio Metschnikowii die Verhältnisse gerade umgekehrt liegen. Die Diapedese der weissen Blutzellen ist hier beim immunisirten Kaninchen weit ausgesprochener, obgleich die Veränderungen an den Gefässen viel geringer sind als beim nicht immunisirten Thiere.

---

[1] *Archives de physiologie.* 1890. Nr. 4. p. 724.

[2] *Leçons sur la pathologie compacée de l'Inflammation.* Paris 1892. p. 183.

Auch hier nach der Injection sterilisirter Friedländer'scher Bakterien in die Blutbahn, zeigt es sich sehr deutlich, dass die Diapedese weisser Blutzellen durchaus unabhängig von dem Grade der Erweiterung und der Durchlässigkeit der Gefässe sein kann. Dieselbe war bei allen erst einen und zwei Tage nach der Injection sterilisirter Kapselbacillen mit Milzbrand inficirten Thieren sehr ausgesprochen, obgleich sich auch in diesen Fällen kein Milzbrandödem entwickelte. Die Diapedese der weissen Blutzellen wird also hauptsächlich durch die Wirkungen der Bakteriengifte regulirt, welche auf die Leukocyten selbst ausgeübt werden. Stark chemotaktisch wirkende Substanzen, wie sterilisirte Kapselbacillen, welche bei extravasculärer Injection eitererregend wirken, werden deshalb in die Blutbahn eingeführt, die Leukocyten gerade in den Gefässen zurückhalten. Nach der Injection in die Ohrvene sind es hauptsächlich die Capillaren und Venen der Lunge, welche die weissen Blutzellen in ungeheuerer Menge enthalten. Im Gegensatz dazu nimmt die Zahl der Leukocyten in den peripheren Gefässen ab, so dass man 6 Stunden nach der Injection nur etwa den zehnten Theil der gewöhnlichen Anzahl findet. Nach ungefähr 24 Stunden ist die Menge der weissen Blutzellen in den Hautgefässen wieder normal oder sogar etwas gesteigert.

Dieses Verhalten der Leukocyten ist wohl geeignet, die Unterschiede in der Widerstandskraft der Thiere gegen die Milzbrandinfection sofort und einige Zeit nach der intravenösen Injection der sterilisirten Kapselbacillen zu erklären. Mit der Annahme einer antitoxischen Wirkung sind die beobachteten Thatsachen dagegen nur äusserst schwer vereinbar, da die Hemmungswirkung sich ja erst zeigt, wenn, wenigstens nach der Diapedese der weissen Blutzellen zu schliessen, die Kapselbacillentoxine der Hauptsache nach in der Blutbahn zerstört sind, und andererseits Kaninchen XXVI an Milzbrand sehr schnell zu Grunde gegangen ist, während doch viele Substanzen der Friedländer'schen Bacillen im Blute vorhanden waren.

Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass die Hemmung der Milzbrandinfection durch die Friedländer'schen Bakterien und die in denselben enthaltenen Substanzen durch eine Einwirkung auf die Leukocyten zu Stande kommt. Dass es sich dabei nicht bloss um eine chemotaktische Beeinflussung der weissen Blutzellen durch diese Substanzen handelt, geht schon daraus hervor, dass die Diapedese der Leukocyten und die Phagocytose der Milzbrandbacillen auch dann erfolgt, wenn die Stoffwechselproducte der Kapselbacillen sich gar nicht an der Inoculationsstelle befinden. Auch würde ein blosses Anlocken der Leukocyten in die Nähe der Milzbrandbacillen die Aufnahme und Zerstörung der pathogenen Mikroorganismen durch Phagocyten noch nicht bedingen, wie man sich gerade beim Milzbrand häufig überzeugen kann. Es muss dazu eine

Aenderung im Stoffwechsel der Leukocyten angenommen werden. Auf welche Weise diese Aenderung vor sich geht, ist allerdings nach den heutigen Methoden der biologischen Wissenschaft noch nicht zu entscheiden.

VI.

Da die Hemmung des Milzbrandes im Kaninchenorganismus durch Friedländer'sche Bakterien also auf einer reactiven Wirkung beruht, wurde noch weiter untersucht, ob bei dieser Reaction des Organismus gegen die Kapselbacillen auch gegen Milzbrand schützende Substanzen gebildet werden, welche sich im Blutserum nachweisen lassen. Es zeigte sich bei diesen Untersuchungen, dass das Blutserum 1 bis 4 Tage nach intravenöser Injection von sterilisirten Kapselbacillen allerdings den Entzündungsprocess an der Milzbrandinoculationsstelle bei anderen Thieren günstig zu beeinflussen im Stande ist. Am Leben blieben jedoch nur zwei Thiere (Kaninchen XL und XLIII). Diese wurden nach 19 und 11 Tagen auf's Neue mit der gleichen Menge Milzbrandcultur ohne Zusatz von Serum inficirt und starben jetzt an typischem Milzbrand nach $1^1/_2$ und 3 Tagen.

Immerhin sind diese Resultate nicht constant genug, um die gestellte Frage mit Sicherheit zu beantworten, besonders da auch normales Kaninchenserum, mit Milzbrandbacillen zusammen injicirt, einen gewissen Einfluss auf den Verlauf des pathologischen Processes ausübt.

Auch in dem hier untersuchten Serum wachsen Milzbrandsporen sehr gut aus und bilden vollvirulente Culturen. Eine antitoxische Wirkung ist auch unwahrscheinlich, da es immer zu einem starken Milzbrandödem kommt. Auch ausgesprochen chemotaktische Eigenschaften den Leukocyten gegenüber kommen dem Serum nicht zu.

Hrn. El. Metschnikoff, der mir bei dieser Arbeit jeder Zeit auf die liebenswürdigste Weise entgegengekommen ist, sage ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank.

Anhang.

Injection von Blut eines an Milzbrand gestorbenen Meerschweinchens zusammen mit Friedländer'schen Bakterien in die vordere Augenkammer von Kaninchen:

Kaninchen I, 1800^{grm}, erhält am 8./XII. 93 etwas Milzbrandblut, welches sofort nach dem Tode eines Meerschweinchens an Milzbrand verwandt wurde und Milzbrandbacillen in ungeheuerer Menge enthielt, zusammen mit Kapselbacillencultur in die vordere Augenkammer des linken Auges. Nach 18 Stunden am linken Auge eiterige Iritis.

21./XII. 93. Tod. Milz klein. In Blut und Milz keine Milzbrandbacillen. Auf dem mit Milz und Blut beschickten Agar wachsen einzelne Colonieen des Kapselbacillus.

Kaninchen II, 1750^{grm}, wird am 11./XII. 93 genau ebenso inficirt. Gewöhnlicher Verlauf. Das Thier überlebt 3 Wochen.

Kaninchen III, 1730^{grm}. Temperatur $39 \cdot 5^0$, wird am 14./XII. 93 genau ebenso inficirt. Nach gewöhnlichem Verlauf Atrophie des Bulbus.

22./I. 94. Injection von Milzbrandcultur in's andere Auge. Nach 13 bis 14 Stunden Cornea klar. Pupille verzogen. Auf der Iris leichte Auflagerungen. Nach 4 Tagen Tod an typischem Milzbrand.

Injection von Milzbrandagarcultur zusammen mit Friedländer'schen Bakterien in die vordere Augenkammer von Kaninchen:

Kaninchen IV, 1710^{grm}, erhält am 17./XII. eine sehr grosse Menge Milzbrandagarcultur mit Pneumobacillencultur (Institut Pasteur) in die vordere Augenkammer gespritzt. Es überlebt 3 Wochen.

Kaninchen V, 2120^{grm}, Temperatur 39.7^0, erhält am 22./I. 94 Milzbrand- und Kapselbacillencultur in beide vordere Augenkammern injicirt. Nach 14 Stunden: Auf beiden Augen Cornea getrübt, eiterige Iritis, Conjunctivitis. Das aus der vorderen Augenkammer entnommene Exsudat besteht aus Leukocyten und Friedländer'schen Coccobacillen. Temperatur $40 \cdot 2^0$. Nach weiteren 4 Stunden ist auf dem einen Auge die Pupille nicht mehr sichtbar.

20./II. 94. Injection von $^1/_8$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres. Nach 4 Stunden geringes Oedem. Nach 24 Stunden enthält die an der Injectionsstelle entnommene Flüssigkeit nur Milzbrandbacillen. Keine Leukocyten.

26./II. 94. Die entnommene Flüssigkeit enthält viele Leukocyten und keine Milzbrandstäbchen.

4./III. 94. Neue Injection von 1 Platinöse Milzbrandcultur in die Ohrvene.

9./III. 94. Tod an Milzbrand. Vom Ohr ausgehend starkes Oedem über Hals, Brust und Bauch. Im Blut und in den Organen Milzbrandbacillen.

Kaninchen VI, 1750^{grm}. 20./I. 94. Mischinfection am rechten Auge mit Milzbrand- und Kapselbacillencultur. Gewöhnlicher Verlauf.

20./II. 94. Injection von $^1/_8$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres. Nach 4 Stunden geringes Oedem, auf die Injectionsstelle beschränkt. Nach 24 Stunden enthält die an der Inoculationsstelle entnommene Flüssigkeit Milzbrandbacillen, keine Leukocyten. Nach 4 Tagen Tod an Milzbrand. Am Ohr Oedem, welches an der Injectionsstelle einzelne Leukocyten enthält. Milz gross. Im Blut Milzbrandbacillen.

Einführung von mit Milzbrandsporen beladenen Seidenfäden zusammen mit Friedländer'schen Bakterien in die vordere Augenkammer von Kaninchen:

Kaninchen VII, 1800^{grm}, erhält am 13./XI. 93 Milzbrandsporen mit Kapselbacillen in die vordere Augenkammer. Nach 6 Stunden entnommener

Humor aqueus enthält Friedländer'sche Bakterien in grosser Menge, daneben einzelne Leukocyten, welche mit den kleinen Bacillen angefüllt sind. Nach 4 Tagen wird der Seidenfaden entfernt. Im Humor aqueus Leukocyten und vereinzelte Friedländer'sche Bakterien. Cornea getrübt. Hypopyon. Das Thier überlebt 4 Wochen.

Kaninchen VIII, 1860^{grm}, wird am 13./XI. 93 ebenso inficirt. Aehnlicher Verlauf. Atrophie des Bulbus.

27./II. 93. Injection von $^1/_6$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres. Tod nach 2 Tagen an Milzbrand. An der Injectionsstelle kleine Eiterherde, am ganzen Ohr starkes Oedem. Milz gross. Im Blut und in den Organen Milzbrandbacillen.

Kaninchen IX, 1700^{grm}, wird am 30./XI. 93 ebenso an beiden Augen inficirt. Nach 6 Stunden wird der Seidenfaden aus dem einen Auge herausgenommen; er enthält einige gut ausgewachsene Milzbrandbacillen, Eiterzellen und Friedländer'sche Bakterien. Aehnlicher Befund nach 30 Stunden am anderen Auge. Das Thier überlebt 4 Wochen.

Kaninchen X, 1830^{grm}, wird am 4./XII. 93 ebenso an beiden Augen inficirt. Nach 24 Stunden auf beiden Augen starkes Hypopyon. An dem aus einem Auge entfernten Seidenfaden vereinzelte Milzbrandstäbchen. Im weiteren Verlauf Atrophie beider Bulbi.

27./II. 94. Injection von $^1/_6$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres. Tod nach $2^1/_2$ Tagen. Am Ohr Oedem ohne Leukocyten. Die schwarze, weiche, aber kleine Milz enthält vereinzelte Milzbrandbacillen.

Injection von $^1/_2$ bis $^1/_4$ Agarcultur Milzbrand zusammen mit Friedländer'schen Bakterien unter die Haut des Ohres bei Kaninchen:

Kaninchen XI, 1960^{grm}, Temperatur 39·8°, erhält am 23./I. 94 $^1/_2$ Agarcultur Milzbrand mit Kapselbacillen unter die Haut des linken Ohres gespritzt. Nach 6 Stunden starkes Oedem. Phagocytose. Nach 18 Stunden enthält das Exsudat nur Eiterzellen und Friedländer'sche Bakterien.

20./II. 94. Injection von $^1/_8$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des rechten Ohres. Nach 4 Stunden starkes Oedem über das ganze Ohr. Tod nach 3 Tagen an Milzbrand. Oedem über Ohr und Hals. An der Inoculationsstelle einzelne Leukocyten. Milz gross, enthält Milzbrandbacillen.

Kaninchen XII, 1790^{grm}, Temperatur 39·5°, erhält am 26./I. 94 $^1/_2$ Agarcultur Milzbrand mit 1 Platinöse Agarcultur Pneumobacillen (Institut Pasteur) unter die Haut des Ohres injicirt. Nach 6 Stunden am Ohr Oedem. Im Exsudat viele Milzbrandbacillen, Leukocyten in mässiger Anzahl, fast alle dicht mit Milzbrandstäbchen erfüllt, Friedländer'sche Bakterien in und ausserhalb der Zellen. Nach 24 Stunden noch stärkere Entzündung am Ohr. Im Exsudat sehr viel Leukocyten, meist ganz erfüllt mit Friedländer'schen Bakterien; Milzbrandbacillen, die sich nach Gram färben, sind nicht mehr nachzuweisen.

30./I. 94. Tod. Milz normal. Culturen aus Blut, Milz und Leber bleiben steril. Auf dem mit Exsudat von der Inoculationsstelle beschickten Agar wachsen einige Colonieen von Pneumobacillen und eine Milzbrandcolonie.

Kaninchen XIII, 1690grm, Temperatur 39·2°, erhält am 29./I. 94 1/2 Agarcultur Milzbrand mit Kapselbacillen unter die Haut des rechten Ohres. Nach 6 bis 8 Stunden Entzündung, Oedem nach der Ohrwurzel zu.

Sehr ausgesprochene Phagocytose, aber wenig Leukocyten. Nach 24 Stunden im Exsudat keine nach Gram färbbare Stäbchen zu finden. Nach 10 Tagen an der Infectionsstelle harter Abscess ohne Entzündungserscheinungen.

27./II. Injection von 1/6 Agarcultur Milzbrand unter die Haut des linken Ohres. Tod nach 42 Stunden. Am Ohr starkes Oedem ohne Leukocyten. In der Mitte davon kleiner Eiterherd.

Milz typisch, enthält Milzbrandbacillen.

Kaninchen XIV, 1780grm, wird am 29./I. 94 ebenso inficirt wie Kaninchen XIII. Entzündung und Phagocytose ebenso, aber nach 6 Stunden schon viel Leukocyten im Exsudat.

1./II. An der Ohrwurzel hat sich ein circumscriptes Exsudat gebildet. Die Flüssigkeit enthält nur Friedländer'sche Bacillen, keine Zellen.

5./II. Tod. An der Injectionsstelle und an der Ohrwurzel circumscripte Abscesse mit eingedicktem Eiter. Mikroskopisch keine Stäbchen, auch keine Friedländer'schen Bacillen. Milz sehr klein. Culturen aus Milz und Blut zeigen einzelne Colonieen des Kapselbacillus. Diarrhöe.

Kaninchen XV, 1910grm, Temperatur 40·2°, erhält am 5./II. 94 1/4 Agarcultur Milzbrand mit Kapselbacillen unter die Haut des Ohres. Nach 18 Stunden sehr starke locale Reaction, Entzündung des ganzen Ohres. Exsudat hart; es enthält sehr viele Leukocyten. Phagocytose der Milzbrandbacillen sehr ausgesprochen; die Bacillen sind nach Gram nicht mehr färbbar, freie Stäbchen nicht sichtbar.

Nach 3 Tagen an der Injectionsstelle erbsengrosser Abscess; in der Umgebung keine Entzündungserscheinungen mehr.

27./II. Injection von 1/6 Agarcultur Milzbrand unter die Haut des anderen Ohres. Tod nach 42 Stunden.

An der Injectionsstelle Oedem von geringer Ausdehnung; dieses enthält ziemlich viel Leukocyten, sehr viel freie Milzbrandstäbchen. Milz typisch, enthält viele Milzbrandbacillen.

Kaninchen XVI wird am 5./II. 94 ebenso inficirt wie Kaninchen XV. Locale Reaction und Verlauf der Erkrankung wie bei Kaninchen XV.

27./II. 94. Injection von 1/6 Agarcultur Milzbrand unter die Haut des anderen Ohres. Tod nach 2 Tagen. An der Injectionsstelle wenig Leukocyten. Starkes Oedem über das ganze Ohr. Milz schwarz, weich, aber nicht sehr vergrössert. Milzbrandbacillen in Milz und Leber.

Injection von Blut eines an Milzbrand gestorbenen Meerschweinchens zusammen mit Friedländer'schen Bakterien unter die Haut des Ohres von Kaninchen:

Kaninchen XVII, 1960grm, Temperatur 39·1°, erhält am 2./II. 94 3·5ccm eines sehr milzbrandbacillenhaltigen Meerschweinchenblutes mit Pneumobacillencultur unter die Haut des Ohres.

Nach 8 Stunden geringe Entzündung. Im Exsudat freiliegende Milzbrandstäbchen, Friedländer'sche Bacillen und viele Leukocyten. Phagocytose ist nicht wahrzunehmen.

Nach 24 Stunden entzündliche Reaction gering. Exsudat enthält freiliegende Milzbrandstäbchen und Leukocyten, darunter auch einzelne Phagocyten.

Nach 4 Tagen am Ohr circumscriptes, hartes Exsudat ohne Entzündungserscheinungen. Beim Einstechen an verschiedenen Stellen erhält man nur klare Flüssigkeit, in welcher einzelne Friedländer'sche Bacillen zu finden sind.

Nach weiteren 2 Tagen ist die Flüssigkeit resorbirt, und eine knotenförmige Härte zu fühlen.

Tod 8 Tage nach der Injection. Die Härte am Ohr besteht aus Eiterzellen. Milzbrandstäbchen sind nicht sichtbar, dagegen kleine Bacillen.

Milz klein. Cultur aus Milzpulpa zeigt nur einzelne Colonieen eines Coccus, weder Milzbrand- noch Pneumobacillen.

Cultur aus Blut bleibt steril. Diarrhöe.

Kaninchen XVIII, 1900^{grm}, wird am 2./II. 94 ebenso inficirt wie Kaninchen XVII.

Nach 8 Stunden Entzündung gering. Im Exsudat einige Leukocyten, freiliegende Stäbchen. Phagocytose nicht wahrzunehmen.

Nach 24 Stunden entzündliche Reaction gering. Exsudat (schwer zu entnehmen) zeigt viele Leukocyten, keine nach Gram färbbaren Bacillen.

Tod 2 Tage nach der Injection an Milzbrand.

An der Injectionsstelle linsengrosser Eiterherd, der nur meist im Zerfall begriffene Leukocyten enthält.

Daneben beginnt ein Oedem, welches bis zur Ohrwurzel noch sehr leukocytenreich ist und freiliegende Milzbrandstäbchen und Pneumobacillen enthält.

Milz gross, enthält viele Milzbrandbacillen. Auch das Blut reich an Milzbrandbacillen.

Injection von sterilisirten Kapselbacillenculturen zusammen mit Milzbrandculturen unter die Haut des Ohres bei Kaninchen:

Kaninchen XIX, 1990^{grm}, erhält am 29./I. 94 $^1/_2$ Agarcultur Milzbrand mit einer sterilisirten Agarcultur Kapselbacillen unter die Haut des Ohres. Nach 6 bis 8 Stunden Oedem.

In dem Exsudat wenig Leukocyten, Phagocytose sehr ausgesprochen.

Nach 24 Stunden im Exsudat sehr viel Leukocyten, welche viele nach Gram noch gut färbbare Milzbrandstäbchen enthalten.

Nochmalige Injection einer sterilisirten Cultur in die Injectionsstelle.

Nach 48 Stunden sind im Exsudat keine nach Gram färbbaren Stäbchen mehr sichtbar.

Nach 3 Tagen Tod an Milzbrand. Oedem am Ohr, Hals und Sternum, enthält Milzbrandbacillen.

Milz ziemlich gross, dunkel, enthält Milzbrandbacillen in geringer Menge. Cultur aus Blut sehr reich an Milzbrandcolonieen.

Kaninchen XX, 1650grm, 29./I. 94. Infection und Verlauf in den beiden ersten Tagen genau wie bei Kaninchen XIX. Nach 3 Tagen keine Entzündungserscheinungen mehr.

Nach 4 Tagen wieder mehr Entzündungserscheinungen und stärkeres Exsudat an der Injectionsstelle. Das Exsudat enthält Leukocyten und freiliegende Milzbrandstäbchen.

Neue Injection von $^1/_2$ Cultur Kapselbacillen in und neben die Infectionsstelle.

Nach 5 Tagen Entzündung sehr gering.

Nach 7 Tagen Cultur aus dem Exsudat steril.

16./II. Tod, 19 Tage nach der Injection. Starke Abmagerung, Gewicht 1200grm. Am Ohr ausgedehnter Abscess mit eingedicktem Eiter. Milz klein. Culturen aus Blut, Leber, Milz bleiben steril.

Nierenrinde etwas gelb verfärbt.

Kaninchen XXI, 1770grm, erhält am 9./II. 94 ein Gemenge von $^1/_6$ Agarcultur Milzbrand und $^1/_2$ sterilisirten Cultur Kapselbacillen.

Nach $5^1/_2$ Stunden sind im Exsudat noch keine Leukocyten, dagegen freiliegende Milzbrandstäbchen, die sich alle gut nach Gram färben.

Nach 24 Stunden enthält das Exsudat Leukocyten in mässiger Menge, nur ganz vereinzelt freiliegende Stäbchen. In den Zellen sind Milzbrandsporen sichtbar.

Neue Injection von $^1/_2$ sterilisirten Cultur in und um die Inoculationsstelle.

Nach 48 Stunden Temperatur 39·7°. Am Ohr ausgedehntes diffuses Exsudat bis zur Ohrwurzel hin. Die klare Flüssigkeit enthält wenige Leukocyten und ganz vereinzelte Milzbrandstäbchen.

Neue Injection von 1 sterilisirten Cultur.

Nach 4 Tagen ist das Exsudat circumscripter.

15./II. 94. Tod 6 Tage nach der Inoculation an Milzbrand.

An der Injectionsstelle ausgedehntes eiteriges Exsudat; daran anschliessend Oedem ohne Leukocyten von geringer Ausdehnung.

Milz ziemlich gross. Im Blut einzelne Milzbrandbacillen.

Kaninchen XXII, 1750grm, wird am 9./II. 94 ebenso inficirt wie Kaninchen XXI. Verlauf in den ersten 4 Tagen ganz ähnlich wie bei Kaninchen XXI.

17./II. 94 Tod $7^1/_2$ Tage nach der Inoculation an Milzbrand.

Am Ohr ausgedehnter Abscess mit eingedicktem Eiter. Am Hals Oedem. Milz ziemlich gross, enthält viele Milzbrandbacillen.

Gleichzeitige Einführung von Milzbrandbacillen in die vordere Augenkammer des einen Auges und von Kapselbacillen in die des anderen Auges bei Kaninchen:

Kaninchen XXIII, 1775grm, Temperatur 39·5°, erhält am 22./I. 94 in die vordere Augenkammer des linken Auges Milzbrand, in die des rechten Kapselbacillen eingeführt.

Nach 13 bis 14 Stunden linkes Auge wie bei Kaninchen LV, rechtes Auge wie bei Kaninchen V. Temperatur 39·2°. Tod nach $3^1/_2$ Tagen an

typischem Milzbrand. Milz sehr gross, enthält Milzbrandbacillen in ungeheuren Mengen. Ebenso das Blut und der Humor aqueus des linken Auges. Im Humor aqueus des rechten nur einzelne Friedländer'sche Bacillen.

Kaninchen XXIV, 1950^{grm}, wird am 25./I. 94 ebenso wie Kaninchen XXIII inficirt. Nach 24 Stunden am linken Auge Cornea klar, auf der Iris fibrinöse Auflagerungen. Am rechten Auge Cornea getrübt, eiterige Iritis.

Tod nach $2^1/_2$ Tagen an typischem Milzbrand. Milz ziemlich gross, enthält ebenso wie das Blut einzelne Milzbrandbacillen.

Kaninchen XXV, 1890^{grm}, wird am 25./I. 94 ebenso wie Kaninchen XXIV inficirt. Nach 24 Stunden ganz ähnlicher Befund wie bei diesem.

Tod nach $2^1/_2$ Tagen. Im Humor aqueus des rechten Auges sehr viel Milzbrandbacillen. Milz nicht gross aber dunkel. Aus dem Blut wachsen Coccobacillen der Kaninchensepticämie.

Gleichzeitige Injection von sterilisirter Cultur Friedländer'scher Bacillen in die Ohrvene und von Milzbrand unter die Haut des Ohres:

Kaninchen XXVI, 2150^{grm}, Temperatur $39 \cdot 8^0$, erhält am 31./I. 94 $^1/_4$ Milzbrandcultur unter die Haut des Ohres und sofort $1^1/_3$ sterilisirte Cultur von Kapselbacillen in die Ohrvene, $^2/_3$ einer solchen Cultur unter die Haut des Abdomens.

Nach 1 Stunde Mattigkeit, Kothabgang, erschwerte Athmung.

Nach 3 Stunden Allgemeinbefinden gut; Temperatur $40 \cdot 2^0$.

Nach 6 Stunden an der Injectionsstelle immer noch keinerlei Reaction. Man findet die injicirten Bacillen unverändert vor, dagegen keine Leukocyten. Tod nach 22 Stunden an Milzbrand. An der Injectionsstelle kein Oedem, keine Leukocyten, nur die injicirten Milzbrandstäbchen.

In den Lungen leichte Hämorrhagien. Peritoneum getrübt; an manchen Stellen fibrinöses Exsudat mit ungeheurer Menge von Milzbrandbacillen.

Milz etwas vergrössert, dunkel, enthält Milzbrandbacillen in mässiger Menge. Blutcultur bleibt steril.

Kaninchen XXVII, 1990^{grm}, erhält am 1./II. 94 $^1/_4$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres und sofort darauf 1 sterilisirte Cultur Kapselbacillen in die Ohrvene injicirt.

Nach 6 Stunden am Ohr keine entzündliche Reaction, nur ganz leichte Röthe an der Injectionsstelle selbst.

Nach 24 Stunden am Ohr keinerlei entzündliche Reaction.

Neue Injection von 1 sterilisirten Cultur Kapselbacillen in die Ohrvene.

Nach 2 Tagen todt.

Das kaum sichtbare Oedem ist nur auf die Injectionsstelle beschränkt. Im Exsudat freiliegende Stäbchen, Leukocyten in mässiger Anzahl. In einigen davon deutlich nach Gram nicht gefärbte Milzbrandbacillen.

Typische Infectionsmilz. Auf den mit Milzsaft und Blut geimpften Nährböden wachsen einzelne Milzbrandcolonieen. Einzelne Theile der Lunge hämorrhagisch infiltrirt.

Kaninchen XXVIII, 1920^{grm}. 1./II. 94. Infection und Verlauf am ersten Tage genau wie bei Kaninchen XXVII. Intravenöse Injection von sterilisirter Kapselbacillencultur wird hier nicht wiederholt.

Nach 30 Stunden: Das etwas stärker als bei Kaninchen XXVII entwickelte Exsudat an der Injectionsstelle enthält sehr viele freiliegende Milzbrandbacillen gut und schlecht nach Gram färbbar; sehr viele Leukocyten, auch viele Phagocyten mit gut und schlecht gefärbten Bacillen in demselben.

Nach 5 Tagen todt.

Am Ohr kein Oedem. Exsudat an der Injectionsstelle ganz ähnlich wie nach 30 Stunden. Cultur zeigt nur Milzbrandbacillen in grosser Menge.

Ueber Hals und Brust Oedem. Milz gross, in ihr und dem Blut Milzbrandbacillen in geringer Menge.

Injection von Milzbrandbacillen unter die Haut des Ohres 1 bis 10 Tage nach Injection von sterilisirten Kapselbacillen in die Ohrvene bei Kaninchen:

Kaninchen XXIX, 1700^{grm}, erhält am 6./II. 94 1 sterilisirte Cultur Kapselbacillen in die Ohrvene injicirt.

Temperatur: vor der Injection . . 39·5°,
nach 5 Stunden . . 38·5°,
nach 24 „ . . 40·6°.

Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter des Blutes einer Hautvene:

vor der Injection 4000,
20 Minuten nach der Injection 2500,
5 Stunden „ „ „ 2000,
24 „ „ „ „ 4000.

5 Stunden nach der Injection traten Symptome von Unlust und diarrhöischer Kothabgang ein.

7./II. 94. 24 Stunden nach der intravenösen Injection Injection einer $^1/_4$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres.

6 Stunden nach der Milzbrandinfection Temperatur 40·4°.

Exsudat, an der Infectionsstelle entnommen, enthält sehr viele Leukocyten; die Phagocytose ist sehr ausgesprochen. Ausser leichter Röthe an der Infectionsstelle keine Veränderungen am Gefässsystem, kein Oedem.

22 Stunden nach der Milzbrandinfection Temperatur 39·7°.

30 Stunden nach der Infection das Exsudat sehr hart; keine Entzündungserscheinungen in der Umgebung.

13./II. 94. Tod 6 Tage nach der Milzbrandinfection an Milzbrand.

Die ziemlich grosse Milz enthält sehr viel Bacillen. Im Blut sind mikroskopisch keine zu finden. Am Hals Milzbrandoedem, welches mit dem Abscess am Ohr in Zusammenhang steht. Dieser enthält eingedickten Eiter. Culturen aus diesem Eiter sind sehr reich an Milzbrandcolonieen.

Kaninchen XXX, 1950grm, erhält am 6./II. 94 2 sterilisirte Kapselbacillenculturen in die Ohrvene injicirt. Temperatur vor der Injection 39·3°. Es erfolgt kein Kothabgang, es treten keine besonderen Störungen des Allgemeinbefindens auf.

Nach 24 Stunden Temperatur 39·7°.

Nach 30 Stunden Temperatur 39·8°.

Es erhält $^1/_4$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres injicirt.

6 bis 8 Stunden nach der Infection am Ohr kein Oedem, ausser leichter Röthe an der Injectionsstelle keinerlei Veränderungen an den Gefässen.

An der Injectionsstelle selbst viele Leukocyten; Phagocytose sehr ausgesprochen.

16 Stunden nach der Infection Temperatur 39·7°.

Am Ohr ist entzündliche Röthe nur an der Injectionsstelle sichtbar. Das Exsudat ist reiner Eiter. Freiliegende Milzbrandbacillen sind darin nicht aufzufinden. Dagegen sind fast alle Zellen mit Milzbrandstäbchen ganz erfüllt, welche sich nur ganz ausnahmsweise nach Gram noch färben lassen.

30 Stunden nach der Injection am Ohr keinerlei Entzündungserscheinungen.

13./II. 94. Tod an Milzbrand, 6 Tage nach der Infection.

Milz sehr gross. In ihr und dem Blut sehr viel Bacillen. Am Ohr kein Oedem. Der Abscess enthält eingedickten Eiter. Cultur aus diesem ist sehr reich an Milzbrandcolonieen.

Kaninchen XXXI, 1630grm, erhält 11./II. 94 1 sterilisirte Kapselbacillencultur in die Vene injicirt. Bald nach der Injection erfolgt Kothabgang.

Temperatur:	vor der Injection . .	40·0°,
	nach 6 Stunden . .	41·1°,
	„ 26 „ . .	40·3°,
	„ 48 „ . .	40·5°.

Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter des Blutes einer Ohrvene:

vor der Injection . .	3000,
nach 6 Stunden . .	500,
„ 26 „ . .	8000.

13./II. 94. 2 Tage nach der intravenösen Injection wird $^1/_5$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres gespritzt.

5 Stunden nach der Infection am Ohr keine Entzündungserscheinungen, kein Oedem, nur leichte, auf die Injectionsstelle beschränkte Röthe. Im Exsudat freiliegende Milzbrandstäbchen und ziemlich viele Leukocyten, alle mit Bacillen beladen; die meisten derselben färben sich nicht mehr nach Gram.

15./II. 94. Jede Entzündung fehlt.

16./II. 94. Temperatur 39·5°. Leichte Diarrhöe.

19./II. 94. Tod an Milzbrand, 6 Tage nach der Infection.

In der etwas vergrösserten Milz und im Blute einzelne Stäbchen. Culturen aus Blut und Exsudat des Ohres an der Infectionsstelle lassen Milzbrand wachsen.

Kaninchen XXXII, 1600grm, erhält am 14./II. 94 eine sterilisirte Cultur Kapselbacillen in die Ohrvene injicirt.

Vor der Injection Temperatur 39·6°, Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter 7000.

Nach $1^1/_2$ Stunden Mattigkeit, Kothabgang.

Nach 4 Stunden Temperatur 39·0°, Zahl der Leukocyten 500.

Nach 24 Stunden keine Mattigkeit mehr; keine Diarrhöe. Temperatur 39·9°. Gewichtsabnahme 150grm.

Injection von $^1/_8$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres.

16./II. 94. Am Ohr leichte Entzündung. Temperatur Morgens 39·3°, Abends 38·5°.

22./II. 94. Tod an Milzbrand, 7 Tage nach der Infection. Gewichtsabnahme von noch weiteren 300grm. Am Ohr kein Oedem. An der Injectionsstelle viele Leukocyten. In der etwas vergrösserten Milz und im Blut mikroskopisch einige Stäbchen sichtbar.

Cultur aus Blut zeigt Milzbrand.

Kaninchen XXXIII, 1700grm, erhält am 11./II. 94 1 sterilisirte Cultur Kapselbacillen in die Ohrvene injicirt.

Temperatur vor der Injection . .	40·0°,
nach 6 Stunden . .	39·8°,
„ 26 „ . .	40·3°.

Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter des Blutes einer Ohrvene:

vor der Injection . .	3000,
nach 6 Stunden . .	3000,
„ 26 „ . .	8000.

16./II. 94. Blutentnahme und Unterbindung der Carotis.

20./II. 94. Injection von $^1/_8$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres.

Nach 24 Stunden nur geringe Röthe an der Injectionsstelle. Kein Oedem. Exsudat, an der Injectionsstelle entnommen, enthält Milzbrandbacillen und Leukocyten.

26./II. 94. Tod $5^1/_2$ Tage nach der Milzbrandinfection an Kaninchensepticämie. Milzbrandbacillen nirgends zu finden. Die Culturen aus Milz und Blut zeigen Coccobacillen.

Am Ohr kein Oedem. An der Injectionsstelle ganz circumscriptes Exsudat, welches sehr leukocytenreich ist. Culturen aus diesem Exsudat bleiben steril.

Als Controlthier kann Kaninchen XI dienen.

Kaninchen XXXIV, 1750grm, erhält am 22./II. 94 1 sterilisirte Kapselbacillencultur in die Ohrvene injicirt. Temperatur 39·5°.

Nach 20 Minuten Temperatur 39·9°.

Nach 1 Stunde Temperatur 39·5°.

Nach 2 Stunden Temperatur 39·9°.

Es stellt sich Mattigkeit ein.

Nach 18 Stunden Temperatur 40·5°, Gewichtsabnahme 180grm.

Nach 10 Tagen Gewicht 1770grm.

4./III. 94. 10 Tage nach der Kapselbacilleninjection: Injection von 1 Platinöse Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres.

Nach 2 Stunden am Ohr kein Oedem, nur geringe Röthe an der Injectionsstelle.

Nach 20 Stunden am Ohr kein Oedem, an der Injectionsstelle ein kleiner Eiterherd, in welchem nach Gram färbbare Bacillen nicht gefunden werden.

7./III. 94. Tod an Milzbrand, $2^1/_2$ Tage nach der Infection.

Milz sehr gross, enthält viele Milzbrandbacillen. Am Ohr circumscripter Eiterherd, kein Oedem.

Injection von sterilisirten Kapselbacillenculturen in die Ohrvene:

Kaninchen XXXV, 1920 grm, erhält am 10./II. 94 1 sterilisirte Cultur Kapselbacillen in die Ohrvene injicirt.

Temperatur: vor der Injection . . . . 40·0°,
nach 20 Minuten . . . . 40·4°,
nach 6 Stunden . . . . 40·6°.

Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter:

vor der Injection 7000,
nach 20 Minuten 1500,
„ 6 Stunden 500,
„ 24 „ . . . . . 12000.

11./II. 94. Blutentnahme aus der Carotis und Unterbindung derselben.
14./II. 94. Tod an Kaninchensepticämie.

Kaninchen XXXVI, 1800 grm (Temperatur 39·3°, Zahl der Leukocyten 4500), erhält am 14./II. 94 1 sterilisirte Kapselbacillencultur in die Ohrvene injicirt.

$1^1/_2$ Stunden nach der Injection Kothabgang und Mattigkeit; Zahl der Athemzüge in der Minute 120. 2 Stunden nach der Injection todt. Hyperämie der Lunge und Hämorrhagien in die Alveolen.

Die rechte Lunge wird gehärtet und mikroskopisch untersucht.

Kaninchen XXXVII, 1900 grm, erhält am 16./II. 94 eine sterilisirte Kapselbacillencultur in die Ohrvene injicirt.

Gewichtsabnahme in 3 Tagen 500 grm.

Temperatur: vor der Injection . . . . . 39·9°,
nach 2 Stunden . . . . . 37·6°.
„ 3 „ . . . . . 38·1°,
„ 19 „ . . . . . 38·8°,
„ 26 „ . . . . . 39·7°,
„ 3 Tagen . . . . . 39·6°.

Zahl der Athemzüge in der Minute:

nach 2 Stunden 68,
„ 3 „ 60,
„ 19 „ 40,
„ 26 „ 44,
„ 3 Tagen . . . . . 52.

2 Stunden nach der Injection stellte sich Diarrhöe ein, welche 2 Tage anhielt.

19./II. 94. Durch Entbluten getödtet. Auf dem Pericard und dem Peritoneum fibrinöses Exsudat. Hämorrhagieen in der rechten Nierenkapsel. Lungen normal. Milz etwas grösser als gewöhnlich. Nirgends Mikroorganismen.

Kaninchen XXXVIII, 1800grm, erhält am 16./II. 94 genau die gleiche Menge wie Kaninchen XXXVII.

Gewichtsabnahme in 3 Tagen 250grm.

Temperatur:	vor der Injection	39·8°,
	nach 2 Stunden	39·2°,
	„ 3 „	40·1°,
	„ 19 „	40·9°,
	„ 26 „	40·9°,
	„ 3 Tagen	40·0°.

Zahl der Athemzüge in der Minute:

nach	2 Stunden	80,
„	3 „	100,
„	19 „	68,
„	26 „	72,
„	3 Tagen	60.

21./II. 94 nochmalige Injection einer sterilisirten Kapselbacillencultur in die Ohrvene.

Gewicht:	vor der Injection	1450grm,
	nach 1 Tag	1380 „
	„ 2 Tagen	1380 „
	„ 3 „	1420 „

Temperatur:	vor der Injection	39·6°,
	nach 2 Stunden	41·2°,
	„ 18 „	39·5°,
	„ 2 Tagen	39·6°,

25./II. 94. Tod durch Entbluten. Keine Veränderungen an den Organen wahrzunehmen.

Kaninchen XXXIX, 2150grm (Temperatur 40·3°), erhält am 22./II. eine sterilisirte Kapselbacillencultur in die Ohrvene injicirt.

Nach 20 Minuten Temperatur 40·7°.

Nach 1 Stunde Temperatur 40·2°; Zahl der Leukocyten 2000; Athmung erschwert; Diarrhöe; grosse Mattigkeit.

Nach 2 Stunden todt. An den Organen makroskopisch nichts Besonderes zu sehen.

Injection von Milzbrandbacillenculturen zusammen mit Serum von Kaninchen, welchen 1 bis 4 Tage vorher sterilisirte Kapselbacillenculturen intravenös injicirt wurden, unter die Haut des Ohres von Kaninchen.

Kaninchen XL, 2000^{grm}, Temperatur 39·7°. Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter: 7000.

17./II. 94. Injection von 1 Platinöse Milzbrand und 0·3 Serum von Kaninchen XXXV (am 11./II. entnommen, 24 Stunden nach der intravenösen Injection der sterilisirten Kapselbacillen) unter die Haut des Ohres.

Temperatur:	vor der Injection	39·7°,
	nach 1 Stunde	39·6°,
	„ 2 Stunden	39·5°,
	„ 18 „	39.3°.

Nach 2 Stunden am Ohr deutliches Oedem.

Nach 18 Stunden Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter des Blutes einer Ohrvene 5000.

An der Injectionsstelle am Ohr erhält man reinen Eiter, in welchem Milzbrandstäbchen weder in noch ausserhalb der Zellen zu finden sind.

19./II. 94. Das Exsudat am Ohr ist vollständig abgegrenzt und hart.

8./III. 94. Injection einer starken Platinöse Milzbrand ohne Serum unter die Haut des Ohres.

Tod nach 36 Stunden an Milzbrand. Am Ohr starkes Oedem. An der Injectionsstelle keine Leukocyten. Milz sehr gross, enthält nur Milzbrandbacillen.

Kaninchen XLI, 1930^{grm}.

17./II. 94. Infection genau wie bei Kaninchen XL.

Temperatur:	vor der Injection	40·0°,
	nach 1 Stunde	40·2°,
	„ 2 Stunden	39·8°,
	„ 18 „	39·4°.

Nach 2 Stunden am Ohr deutliches Oedem.

Nach 18 Stunden erhält man an der Injectionsstelle reinen Eiter, in welchem Milzbrandbacillen weder in noch ausserhalb der Zellen sichtbar sind.

Tod nach 3 Tagen an Milzbrand.

An der Injectionsstelle am Ohr ein Eiterherd. An diesen schliesst sich ein sehr starkes, über Hals und Brust sich erstreckendes Oedem an, welches am Ohr noch leukocytenreich ist. Milz etwas vergrössert. Auch im Blut viele Stäbchen.

Kaninchen XLII, 2000^{grm}. Temperatur 40·4°. Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter des Blutes einer Ohrvene 7000.

17./II. 94. Injection von 10^{ccm} Serum von Kaninchen XXXV in die Ohrvene.

Nach 20 Minuten Temperatur 39·8°; Zahl der Leukocyten 5000.

Injection einer starken Platinöse Agarcultur von Milzbrand in 0·3 Serum von Kaninchen XXXV unter die Haut des Ohres.

Nach 1 Stunde Temperatur 40·0°.
Nach 2 Stunden Temperatur 39·6°.
Zahl der Leukocyten 7000. Am Ohr Oedem.
Nach 18 Stunden Temperatur 39·5°.
Zahl der Leukocyten 5000.
An der Injectionsstelle am Ohr erhält man Leukocyten und freiliegende Milzbrandbacillen.
20./II. 94. Tod an Milzbrand, $2^1/_2$ Tage nach der Infection.
Am Ohr nur kleiner Eiterherd. An der Brust grosses Milzbrandödem. Milz ziemlich gross, enthält Milzbrandbacillen.

Kaninchen XLIII, 1800 grm. Temperatur 39·7°.
25./II. 94. Injection von $^1/_6$ Agarcultur Milzbrand in 0·3 ccm Serum von Kaninchen XXXVIII (4 Tage nach der zweiten Injection sterilisirter Kapselbacillen entnommen) unter die Haut des Ohres.
Nach 3 Stunden Temperatur 39·5°.
Am Ohr starkes Oedem; Exsudat, an der Injectionsstelle entnommen, enthält keine Leukocyten.
Nach 24 Stunden ist die Entzündung am Ohr vollständig auf die Inoculationsstelle localisirt. Das Exsudat ist reiner Eiter. Es wird Serum von Kaninchen XXXVIII in die Umgebung eingespritzt.
8./III. 94. Neue Injection einer starken Platinöse Milzbrand unter die Haut des Ohres. Tod nach 3 Tagen an typischem Milzbrand.

Kaninchen XLIV, 1810 grm. Temperatur 39·4°.
25./II. 94. Infection genau wie bei Kaninchen XLIII.
Nach 3 Stunden Temperatur 39·8°.
Am Ohr starkes Oedem. Im Exsudat nur ganz wenige Leukocyten.
Nach 24 Stunden Entzündung am Ohr auf die Inoculationsstelle beschränkt. Das Exsudat ist reiner Eiter.
27./II. 94. Tod an Milzbrand, 2 Tage nach der Infection.
An der Inoculationsstelle Eiter. Daran schliesst sich ein Oedem mit einzelnen Leukocyten und freiliegenden Milzbrandbacillen. Milz gross, enthält Milzbrandbacillen.

Kaninchen XLV, 1620 grm.
28./II. 94. Injection von $^1/_5$ Agarcultur Milzbrand in 0·3 ccm Serum von Kaninchen XXXVIII unter die Haut des Ohres.
Nach 18 Stunden Entzündung und Exsudat ist auf die Injectionsstelle beschränkt. Das Exsudat ist reiner Eiter; in den Leukocyten sind einzelne schlecht färbbare Milzbrandstäbchen sichtbar, dagegen keine freiliegenden.
2./III. 94. Am Ohr leichtes Oedem.
Neue Injection von Serum von Kaninchen XXXVIII in und um das Oedem.
3./III. 94. Tod an Milzbrand $2^3/_4$ Tage nach der Infection. An der Injectionsstelle Eiterherd, daran anschliessend leichtes Oedem. Milz stark vergrössert enthält Milzbrandbacillen.

Kaninchen XLVI, 1800 grm.
28./II. 94. Infection genau wie bei Kaninchen XLV.
Nach 18 Stunden Befund genau wie bei Kaninchen XLV.

Tod nach $1^1/_2$ Tagen an Milzbrand.

An der Injectionsstelle kleiner Eiterherd, daran anschliessend leichtes Oedem, welches zunächst noch leukocytenreich ist. Milz ziemlich gross, enthält Milzbrandbacillen.

Kaninchen XLVII, 1690grm.

28./II. 94. Injection genau wie bei Kaninchen XLV.

Nach 18 Stunden ist die Entzündung am Ohr auf die Injectionsstelle beschränkt. Das Exsudat enthält Leukocyten und freiliegende Milzbrandbacillen.

Tod an Milzbrand nach $1^3/_4$ Tagen.

Am Ohr Exsudat leukocytenreich, auf die Injectionsstelle beschränkt. In der etwas vergrösserten Milz Milzbrandbacillen in ungeheurer Menge.

Kaninchen XLVIII, 1740grm.

6./III. 94. Injection von 16ccm Serum von Kaninchen XXXVIII in die Ohrvene.

Temperatur:	vor der Injection	39.4°,
	nach $1^1/_2$ Stunden	40.1°,
	„ 5 „	40·1°,
	„ 7 „	39·3°,
	„ 24 „	40·2°.

Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter des Blutes einer Hautvene:

vor der Injection	4000,
nach $^1/_4$ Stunden . . .	3000,
„ $1^1/_2$ „ . . .	4000,
„ 5 „ . . .	4000,
„ 24 „ . . .	4000.

7./III. 94. Injection einer $^1/_5$ Agarcultur Milzbrand in 0·3ccm Serum von Kaninchen XXXVIII unter die Haut des Ohres.

5 Stunden nach der Injection Zahl der Leukocyten 4000.

8./III. 94. Am Ohr kleiner Eiterherd.

11./III. 94. Tod an Milzbrand $3^1/_2$ Tage nach der Infection.

Kaninchen IL, 1730grm.

12./II. 94. Injection von am 11./II. 94 dem Kaninchen XXXV entnommenen Serum (24 Stunden nach der Injection der sterilisirten Kapselbacillen) 2ccm in die Ohrvene, 4ccm in's Peritoneum injicirt.

Darauf wird sofort $^1/_4$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres eingespritzt.

Temperatur:	vor der Injection	40·2°,
	nach 2 Stunden	40·4°,
	„ 24 „	39·8°.

Nach 4 Stunden am Ohr sehr starkes Oedem. Das Exsudat enthält Leukocyten in grosser Menge, freiliegende Milzbrandbacillen nur ganz vereinzelt. In einzelnen Zellen sind nach Gram nicht mehr färbbare Milzbrandstäbchen und -Sporen wahrzunehmen.

14./II. 94. Tod an Milzbrand 2 Tage nach der Infection.

Kaninchen L, 1690^{grm},

12./II. 94. Injection von 6^{ccm} Serum von Kaninchen XXXV in's Peritoneum.

Temperatur: vor der Injection . . . . 40·2°,
nach 2 Stunden . . . . 39·8°,
„ 24 „ . . . . 39·8°.

Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter:

vor der Injection 4500,
nach 2 Stunden 6500,
„ 24 „ . . . . 6000.

13./II. 94. Injection von $^1/_5$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres.

Nach 5 Stunden am Ohr starkes Oedem. Im Exsudat viele Leukocyten; in einzelnen derselben nach Gram nicht gefärbte Milzbrandbacillen. Nach Gram gefärbte freiliegende Milzbrandstäbchen ganz vereinzelt.

Nach 6 Stunden Zahl der Leukocyten im Blut einer Hautvene 5500. Temperatur 40·1°.

15./II. 94. Oedem am Ohr ist verschwunden; an der Injectionsstelle ganz circumscriptes hartes Exsudat.

16./II. 94. Tod an Milzbrand 3 Tage nach der Infection.

Zur Controle mit Milzbrand inficirte Kaninchen:

Kaninchen LI (Controlthier für Kaninchen I), 1820^{grm}, erhält am 8./XII. 1893 etwas Milzbrandblut in die linke vordere Augenkammer injicirt.

Tod nach $1^1/_2$ Tagen an typischem Milzbrand.

Kaninchen LII (Controlthier für Kaninchen II), 1790^{grm}, erhält am 11./XII. ebenso wie Kaninchen LI Blut von demselben, an Milzbrand gestorbenen Meerschweinchen.

Tod nach 4 Tagen an typischem Milzbrand.

Kaninchen LIII (Controlthier für Kaninchen III), 1800^{grm}, wird am 14./XII. 93 genau ebenso inficirt. Eine Secundärinfection ruft eiterige Iritis hervor.

Der Tod erfolgt nach 11 Tagen an typischem Milzbrand.

Kaninchen LIV (Controlthier für Kaninchen IV), 1760^{grm}, erhält eine sehr grosse Menge Milzbrandcultur in die vordere Augenkammer des rechten Auges injicirt.

Nach 6 Stunden sind neben den Milzbrandbacillen auch einzelne Leukocyten und Phagocyten nachzuweisen.

Tod nach $1^1/_2$ Tagen. Milz nicht gross; in ihr und dem Blut einzelne Milzbrandstäbchen.

Kaninchen LV (Controlthier für Kaninchen V und XXIII), 2100^{grm}, Temperatur 38·8°, erhält am 22./I. 94 Milzbrandcultur in beide vordere Augenkammern injicirt.

Nach 13 bis 14 Stunden Conjunctiva beider Augen etwas hyperämisch. Cornea klar. Pupille verzogen. Auf der Iris Belag. In diesem Exsudat

sind mikroskopisch freiliegende Milzbrandbacillen und einzelne Leukocyten nachzuweisen. Temperatur 39·8°.

Tod nach $2^1/_2$ Tagen an typischem Milzbrand. Milz sehr gross.

Kaninchen LVI (Controlthier für Kaninchen VII und VIII), 1870grm, erhält am 13./XI. 93 Milzbrandsporen in die vordere Augenkammer.

Nach 6 Stunden enthält der entnommene Humor aqueus Milzbrandstäbchen.

Tod nach $3^1/_4$ Tagen an Milzbrand. Im Humor aqueus Milzbrandbacillen in ungeheurer Menge. Ebenso auch in der etwas vergrösserten Milz.

Kaninchen LVII (Controlthier für Kaninchen IX), 1900grm, wird am 30./XI. 93 genau ebenso inficirt.

Der nach 6 Stunden entfernte Seidenfaden enthält frisch ausgewachsene Milzbrandbacillen in ungeheurer Menge, dagegen keine Leukocyten.

Tod nach 6 Tagen an typischem Milzbrand.

Kaninchen LVIII (Controlthier für Kaninchen X), 1850grm, erhält am 4./XII. 93 Seidenfäden mit Milzbrandsporen in beide vordere Augenkammern.

Nach 24 Stunden sind im Humor aqueus des einen Auges sehr viele Milzbrandbacillen vorhanden.

Tod nach 4 Tagen an Milzbrand. Im Blut und den Organen vereinzelte Milzbrandbacillen.

Kaninchen LIX (Controlthier für Kaninchen XI), 2000grm, Temperatur 39·5°, erhält am 23./I. 93 $^1/_2$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres gespritzt.

Nach 6 Stunden am Ohr Oedem.

Tod nach 18 Stunden. Im Blut und den Organen Milzbrandbacillen; ausserdem auch Coccobacillen der Kaninchensepticämie.

Kaninchen LX (Controlthier für Kaninchen XII), 1880grm, erhält am 26./I. 94 $^1/_2$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres injicirt.

Nach 6 Stunden nicht sehr starkes Oedem. Im Exsudat freiliegende Milzbrandstäbchen, keine Zellen.

Tod nach 2 Tagen an typischem Milzbrand.

Kaninchen LXI (Controlthier für Kaninchen XXIV und XXV), 2000grm, erhält am 25./I. 94 Milzbrandbacillen in die vordere Augenkammer des linken Auges injicirt.

Nach 24 Stunden Hyperämie der Conjunctiva. Cornea klar. Auf der Iris fibrinöse Auflagerungen.

Tod nach $2^1/_2$ Tagen an Milzbrand. Milz gross. Milzbrandbacillen vereinzelt in Blut und Milz.

Kaninchen LXII (Controlthier für Kaninchen XXVI), 2060grm, Temperatur 40·0°, erhält am 31./I. 94 $^1/_4$ Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres gespritzt.

Nach 3 Stunden am Ohr Oedem.

Nach 6 Stunden starkes Oedem. Im Exsudat an der Injectionsstelle freiliegende Milzbrandbacillen, einige Leukocyten, ganz vereinzelt Phagocyten.

Nach 30 Stunden im Exsudat an der Injectionsstelle freiliegende Milzbrandbacillen, Leukocyten in mässiger Anzahl, keine Stäbchen in den Zellen.

Tod an Milzbrand 3 Tage nach der Infection.

Grosses Oedem über Hals und Brust. Im Exsudat an der Injectionsstelle viele freiliegende Milzbrandbacillen und Leukocyten. Milz sehr gross. In ihr und dem Blut Milzbrandbacillen.

Kaninchen LXIII (Controlthier für Kaninchen XXXIV), 1800^{grm}, erhält am 4./III. 94 eine Platinöse Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres gespritzt.

Tod nach 2 Tagen an typischem Milzbrand.

Kaninchen LXIV (Controlthier für Kaninchen XL, XLI und XLII), 2070^{grm}, erhält am 17./II. 94 eine Platinöse Agarcultur Milzbrand unter die Haut des Ohres injicirt.

Temperatur:	vor der Injection	39·4°,
	nach 1 Stunde	39·9°,
	„ 2 Stunden	39·7°,
	„ 18 „	39·3°.

Nach 18 Stunden enthält das Exsudat an der Injectionsstelle freiliegende Milzbrandbacillen und nur vereinzelte Leukocyten.

Tod an typischem Milzbrand, $1^1/_2$ Tage nach der Infection.

Kaninchen LXV (Controlthier für Kaninchen XLIII und XLIV), 1920^{grm}, Temperatur 39·0°, erhält am 25./II. 94 $^1/_6$ Agarcultur Milzbrand in 0·3^{ccm} Serum eines normalen Kaninchens unter die Haut des Ohres injicirt.

Nach 3 Stunden starkes Oedem am Ohr. Im Exsudat keine Leukocyten.

Nach 24 Stunden Oedem geringer. Im Exsudat an der Injectionsstelle Leukocyten in geringer Menge.

Tod an Milzbrand $3^1/_2$ Tage nach der Infection. An der Injectionsstelle erbsengrosser Abscess, daneben Oedem von sehr geringer Ausdehnung. In der vergrösserten Milz Milzbrandbacillen.

Kaninchen LXVI, 2450^{grm}, Temperatur 39°, erhält am 20./II. 94 $^1/_6$ Agarcultur Milzbrand in 0·3^{ccm} Serum eines normalen Kaninchens unter die Haut des Ohres injicirt.

Nach 24 Stunden am Ohr leichtes Oedem. Das Exsudat ist klare Flüssigkeit mit einzelnen Milzbrandbacillen.

Tod an Milzbrand 3 Tage nach der Infection. Am Ohr kein Oedem. An der Injectionsstelle keine Leukocyten. Starkes Oedem am Hals. Die grosse Milz enthält Milzbrandbacillen.

Kaninchen LXVII, 1890^{grm}, wird am 8./III. 94 genau ebenso inficirt.

Tod nach 2 Tagen an Milzbrand. An der Injectionsstelle ziemlich viele Leukocyten. Milz typisch, enthält Milzbrandbacillen.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Beitrag zur Lehre von den Choleraepidemieen auf Schiffen.[1]

Von

Stabsarzt Prof. **Pfuhl.**

Es ist längst anerkannt, wie wichtig für die Ausbreitung der Cholera der Schiffsverkehr ist. In Folge dessen hat auch Robert Koch auf der zweiten Berliner Cholera-Conferenz im Jahre 1885 die Frage der Schiffscholera zur Sprache gebracht. Gegenüber der oft wiederholten Behauptung v. Pettenkofer's, dass die Cholera verhältnissmässig selten auf Schiffen vorkomme, zeigte er an dem Beispiel der Massentransporte auf Kulischiffen, dass dabei die Cholera durchschnittlich auf jedem dritten Schiffe ausbricht, also gar nicht so selten vorkommt, wie es nach den Angaben v. Pettenkofer's scheinen könnte. Ferner wies er gelegentlich einer Bemerkung v. Pettenkofer's über die Gruppenerkrankungen auf Schiffen darauf hin, dass auf Massentransportschiffen, wo die Passagiere in Gruppen, sogenannten Backgenossenschaften, abgetheilt werden, sich wohl kaum eine günstigere Gelegenheit für die unmittelbare Uebertragung des Cholerainfectionsstoffes denken lässt, als innerhalb einer solchen Backgenossenschaft. Rudolf Virchow trat der Pettenkofer'schen Bodentheorie entgegen und kam zu dem Schluss: „Auch für mich steht die Thatsache vollständig fest, dass es auf dem Lande, wie auf dem Schiffe Uebertragungen von Cholera giebt, die mit dem Boden nichts zu thun haben.“ Pettenkofer hielt demgegenüber an seiner schon früher ausgesprochenen Ansicht fest, „dass gerade, weil die Cholera auf Schiffen im Durchschnitt so gelinde verläuft, die Infection oder der Infectionsstoff auf dem Lande zu suchen sei“ und wies den entgegengesetzten Gesichtspunkt, „dass ein Kranker den In-

[1] Eingegangen am 27. Juni 1894.

fectionsstoff producirt und den Gesunden ansteckt", zurück. Im Ganzen hat er damals seine Ansicht über die Schiffsepidemieen nur kurz angedeutet. Dafür hat er einige Jahre später in seinem 1887 erschienenen Buche: „Zum gegenwärtigen Stand der Cholerafrage" auf S. 107—150 die Cholera auf Schiffen sehr eingehend erörtert. Er setzt darin seine Ansichten mit grosser Ueberzeugungstreue auseinander. Da diese Arbeit noch von Vielen als massgebend angesehen wird, so muss ich hier etwas näher darauf eingehen.

v. Pettenkofer betrachtet die Schiffe wie immune Orte auf dem Lande. Er sagt: „Zu den immunen Orten, auf welchen der Cholerainfectionsstoff nicht wächst, muss ich, gestützt auf eine Reihe von Thatsachen, auch die Schiffe rechnen." „Es ist selbstverständlich, dass die Cholera, die sich auf dem Lande nicht als contagiös (entogen) erweist, es auch auf den Schiffen nicht werden kann, sondern auch da von einem ektogenen Infectionsstoffe abhängen muss." Er bleibt dabei, dass die Cholera verhältnissmässig selten auf Schiffen vorkommt. Die von Koch auf der zweiten Choleraconferenz vorgebrachten Zahlenangaben über die Cholera auf Kulischiffen werden dabei nicht berücksichtigt, so dass Flügge sich genöthigt gesehen hat, die Sache noch einmal aufzunehmen und in seiner Arbeit über „Die Verbreitungsweise und Verhütung der Cholera"[1] festzustellen, dass die Cholera zwar im Allgemeinen etwas weniger Neigung zeigt sich auf Schiffen auszubreiten, als auf dem Lande, dass sie aber auch auf Schiffen nicht selten heftige und anhaltende Epidemieen hervorruft."

Dann macht v. Pettenkofer darauf aufmerksam, „wie sehr die Cholera auf Schiffen stets eines vorhergehenden Verkehrs mit einem cholerainficirten Lande bedarf." Nach Schilderung der von Bryson mitgetheilten Schiffsepidemieen sagt er: „Die von Bryson mitgetheilten Fälle haben den Werth von Experimenten, insofern die drei Linienschiffe, als sich Cholerafälle auf ihnen zeigten, mit diesen in hohe See gingen, wo sie die Krankheit bald verloren, bei ihrer Rückkehr in den inficirten Hafen neuerdings ergriffen und auf hoher See wieder gesund wurden, um nach erfolgter Rückkehr ein drittes Mal ergriffen zu werden." v. Pettenkofer schliesst die ausführliche Mittheilung dieser Fälle mit den Worten: „Diese für die Ansicht der Contagionisten vernichtenden Thatsachen sind bisher unwidersprochen geblieben und sie zeigen, wie nothwendig es wäre, den Verkehr der Schiffe mit einem inficirten Orte auf dem Lande noch viel genauer zu ermitteln, als es bisher geschehen ist, um endlich zu erfahren, wie die Cholera vom Lande auf die

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV.

Schiffe kommt.“ Hierzu ist zu bemerken, dass mir die in Rede stehenden Thatsachen gar nicht für die Ansicht der Contagionisten vernichtend erscheinen, da selbstverständlich auch diese den Ausbruch der Cholera auf Schiffen auf den Verkehr mit einem inficirten Lande zurückführen. Es ist deshalb kein Grund vorhanden, warum die Contagionisten gegen diese Thatsachen Widerspruch erheben sollten. Das müssten sonderbare Contagionisten sein, die dies heute noch thun wollten. Auch mit der Forderung v. Pettenkofer's, dass der Verkehr der Schiffe mit einem inficirten Orte auf dem Lande noch viel genauer ermittelt werden müsste, als es bisher geschehen ist, sind die Contagionisten vollkommen einverstanden.

Ich habe bei meinen Ermittelungen über die Cholera auf italienischen Auswandererschiffen gerade auf diesen Umstand Werth gelegt und die Beziehungen zwischen der Cholera auf dem Lande und auf den Schiffen so aufgedeckt, wie es meines Wissens bisher noch nicht geschehen ist. Wenn v. Pettenkofer selbst fühlt, wie lückenhaft in dieser wichtigen Beziehung die älteren Berichte sind, auf welche er sich stützt, so wird man wohl nicht fehl gehen, wenn man annimmt, dass diese älteren Berichte auch sonst in Bezug auf Vollständigkeit viel zu wünschen übrig lassen und dass es voreilig war, darauf endgültige Schlüsse zu bauen.

Auch die weitere Bemerkung v. Pettenkofer's, die er an den Bryson'schen Bericht schliesst, ist nicht stichhaltig. Er sagt nämlich: „dass die Cholerakranken die Infectionsquelle nicht sind, zeigt sich unwiderleglich darin, dass die Caledonia, die Queen und der Bellerophon ihre Kranken stets mit auf die hohe See genommen haben, wo die Cholera stets bald erlosch und erst wieder ausbrach, nachdem die Schiffe wieder in die Bighi-Bay zurückgekehrt waren.“ Sieht man jedoch den Bericht Bryson's genauer durch, so findet man Thatsachen darin, die sehr wohl für die Verbreitung der Cholera durch die Ersterkrankten sprechen. Auf der Queen z. B. hielt die Cholera jedesmal nach der Abfahrt 12 Tage an. Da die Incubationsdauer gewöhnlich 1—2 Tage, seltener 3 Tage, aber nicht über den 5. Tag hinaus dauert, so kann man wohl annehmen, dass die in den ersten Tagen nach der Abfahrt erkrankten Mannschaften sich noch auf dem Lande inficirt haben, dass jedoch die später Befallenen von den Ersterkrankten inficirt worden sind. Es ist selbstverständlich, dass auf den gut gehaltenen englischen Kriegsschiffen alles Mögliche geschehen ist, um weitere Ansteckungen zu vermeiden, in Folge dessen die Epidemie in 12 Tagen erlosch. Also schon die einfache Berücksichtigung der Incubationsdauer reicht aus, um die Behauptung v. Pettenkofer's doch nicht so unwiderleglich erscheinen zu lassen, wie er es darstellt. Es ist überhaupt auffallend, dass v. Pettenkofer in seiner ganzen Arbeit über die Cholera auf Schiffen die Incubationsdauer gar nicht in Rechnung zieht.

Nachdem er auf die Lawson'sche Statistik der Cholera auf Kulischiffen näher eingegangen, bemerkt er: „Auch wenn man den Abgang dieser 32 Schiffe nach Jahreszeiten, nach Monaten ordnet, ergiebt sich keine Coïncidenz mit dem jährlichen Choleratypus von Calcutta." „So regelmässig sich in Calcutta auf dem Lande der Einfluss der Jahreszeit geltend macht, so regellos zeigt sich das „zeitliche" Vorkommen der Cholera auf Schiffen." Man sollte hiernach glauben, dass v. Pettenkofer die zeitliche Disposition für die Schiffe fallen lässt. Das wird jedoch wieder zweifelhaft, wenn er später (S. 133 und 135) zwei Fälle anführt, wo die Epidemie unterwegs zu derselben Zeit ausbrach, als an dem Abgangsorte.

Auf Grund der Untersuchungen von Cuningham, Lewis und Lawson spricht er sich dahin aus, dass die Erklärung für das Zustandekommen der Cholera auf Schiffen „in etwas gesucht werden muss, was man zufällig vom Lande, ohne es zu wissen, mit auf's Schiff bringt, was sich dort entweder erst weiter entwickelt, oder mit dem die Menschen, die nicht schon inficirt vom Lande kommen, auf dem Schiffe erst nach und nach mit der Zeit in Berührung kommen."

Mit dem ersten Theil dieser Schlussfolgerung kann jeder Contagionist übereinstimmen, da auch wir der Ueberzeugung sind, dass die am Lande inficirten Leute den Infectionsstoff, nämlich die Cholerabacillen, in ihrem Darm mit auf's Schiff bringen und dass sich da die Cholerabacillen im Darm der Kranken und unter besonders günstigen Verhältnissen auch auf der mit Choleradejectionen beschmutzten Wäsche oder auf manchen Nahrungsmitteln weiter entwickeln. Dass v. Pettenkofer überhaupt eine Weiterentwickelung des Infectionsstoffes auf Schiffen für möglich hält, wird freilich jeden überraschen, der sich daran erinnert, dass v. Pettenkofer die Schiffe zu den immunen Orten rechnet, „auf welchen der Cholerainfectionsstoff nicht wächst".

Vom localistischen Standpunkte aus sucht er auch den Umstand für seine Theorie zu verwerthen, dass häufig so auffallende Localisirungen der Cholera auf Schiffen beobachtet worden sind. Der Versuch der Contagionisten, dies durch die Einrichtung der Backgenossenschaften zu erklären, wird von ihm als „einfältig" bezeichnet. Ich werde auf die Backgenossenschaften gelegentlich der Schilderung der Cholera auf den italienischen Auswandererschiffen noch näher eingehen.

Obwohl v. Pettenkofer zugesteht, „früher selbst sehr viel in Choleraausleerungen gemacht und sie anfänglich als einziges Vehikel betrachtet zu haben", bekämpft er in seinem Cholerabuch auf das Entschiedenste die Ansicht, dass die Infection vom Kranken und seinen Ausscheidungen ausgehe. In seiner neuerdings erschienenen Abhandlung:

„Choleraexplosionen und Trinkwasser“[1] hat er nun endlich die Koch'schen Kommabacillen als den specifischen, durch den menschlichen Verkehr verbreitbaren Cholerakeim anerkannt, den er früher, da er ihn thatsächlich zwar voraussetzen musste, aber nicht zeigen konnte, als eine unbekannte Grösse mit x bezeichnet hatte. Da die Koch'schen Kommabacillen im Darm der Cholerakranken und in ihren Ausleerungen vorkommen, so muss v. Pettenkofer nothwendiger Weise auch diesen einen Einfluss auf die Verbreitung der Cholera zugestehen, so sehr er sich dagegen auch bis jetzt gesträubt hat. Ausser dem x ist nach v. Pettenkofer noch das y und z für die Infection nothwendig, wovon z die individuelle Disposition bedeutet, die sowohl Localisten als auch Contagionisten anerkennen.

Worin das y besteht, weiss er selbst noch nicht zu sagen, doch hat er auf Grund von Berichten über Choleraepidemieen auf dem Lande eine Reihe von Thatsachen über Beschaffenheit des Bodens und über atmosphärische Einflüsse zusammenstellen können, welche auf y von zeitlich-örtlichem Einfluss sein sollen. Was er aber für die Cholera auf dem Lande festgestellt zu haben glaubt, vermag er nicht ohne Weiteres auf solche Schiffsepidemieen zu übertragen, die eine grössere Zahl von Passagieren befallen und sich über eine längere Zeit ausgedehnt haben. Er erklärt derartige Schiffsepidemieen für Ausnahmefälle, in denen ausnahmsweise so viel Cholerainfectionsstoff vom inficirten Lande mitgenommen wurde, dass dieser selbst für die Infection zahlreicher auf einander folgender Fälle ausreichte, indem dieselben nach und nach mit dem mitgebrachten Vorrath von Infectionsstoff in Berührung kamen.

Ich kann jedoch auf Grund meiner Beobachtungen, die ich über die Choleraepidemieen auf italienischen Auswandererschiffen im Jahre 1893 gemacht habe, dieser Erklärung v. Pettenkofer's nicht zustimmen, denn gerade die schweren Epidemieen waren hier nicht die Ausnahme, sondern die Regel; auch war es mir trotz der eingehendsten Ermittelungen nicht möglich, nachzuweisen, dass ein grösserer Vorrath von Infectionsstoff vom Lande mitgenommen wäre, obgleich ich an Ort und Stelle gerade hierauf mein Augenmerk richtete und es nicht unterliess, bei allen Personen, die hierüber Bescheid wissen konnten, Erkundigungen einzuziehen. Zu diesen Personen gehörten Schiffscapitäne von Auswandererschiffen, darunter auch ein Capitän von einem der Choleraschiffe, Schiffsärzte, darunter einer von einem Choleraschiff, Hafenärzte, Aerzte, die von der Hafenstadt aus auf den im Hafen liegenden Schiffen Praxis ausübten, ferner Consuln, Schiffsagenten, Vertreter der Rheder, mehrere Auswanderungsagenten und Angestellte von Schiffsgesellschaften, auf deren

[1] *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1894. Nr. 12 u. 13.

Schiffen die Cholera vorgekommen war. Ferner habe ich die Auswandererschiffe, die während meiner Anwesenheit in Genua und Neapel gerade im Hafen lagen, genau besichtigt, auch die Verhältnisse darauf studirt, als sie schon Auswanderer an Bord genommen hatten und zur Abfahrt bereit waren. Auch habe ich darauf geachtet, von welcher Beschaffenheit die italienischen Auswanderer waren, wo sie vor der Einschiffung die Wartezeit in Genua und in Neapel zugebracht hatten, wie sie ärztlich und polizeilich untersucht und vom Hafen auf das Schiff gebracht wurden, schliesslich wie sich die italienischen Auswanderer auf den italienischen Schiffen einzurichten pflegen, wie sie es sich da wohnlich machen. Dieses und vieles Andere habe ich untersucht. Doch in keinem Falle stellte sich etwas heraus, was die Ansicht v. Pettenkofer's bestätigte; dagegen sprach alles dafür, dass Cholerakranke von Neapel her den Infectionsstoff im Darm mit auf das Schiff gebracht hatten, dass ausserdem der Infectionsstoff mit beschmutzter Wäsche eingeschleppt war und dass schliesslich die Verbreitung der Krankheit auf den Schiffen durch die Ausleerungen der Cholerakranken erfolgt war.

Die Epidemieen, um die es sich handelt, betrafen die Schiffe: Carlo R., Andrea Doria, Remo und Vincenzo Florio. Diese waren sämmtlich im August 1893 von Italien abgefahren, um Auswanderer nach Brasilien zu bringen, wurden jedoch wegen des Ausbruches der Cholera zurückgewiesen und mussten nun mit den Auswanderern wieder nach Italien zurückkehren.

Die Fahrt hatte im Durchschnitt 50 Tage gedauert, als sie in Asinara, der italienischen Quarantänestation, landeten.

1. Carlo R., der am 1. August von Neapel mit 1472 Personen[1] abgefahren war und 141 Choleratodesfälle an Bord gehabt hatte.

2. Andrea Doria, der am 16. August 1893 von Neapel mit 1359 Personen an Bord in See gegangen war und 114 Passagiere an Cholera verloren hatte.

3. Remo. Dieses Schiff hatte die Seereise ebenfalls von Neapel aus am 17. August 1893 mit 1635 Personen an Bord angetreten und auf der 50 Tage langen Fahrt bis Asinara 145 Erkrankungsfälle an Cholera mit 56 Todesfällen erlebt.

4. Vincenzo Florio. Abfahrt von Genua am 26. August 1893 mit 1312 Personen an Bord. Auf der Fahrt, die 49 Tage dauerte, 20 Er-

[1] Die Zahl der an Bord befindlichen Personen ist nach den Angaben von Prof. Pagliani: *Relazione intorno all' epidemia di colera in Italia nell' anno 1893*, p. 27, berechnet.

krankungen an Cholera. Während des Aufenthaltes in Asinara selbst noch weitere 19 Erkrankungsfälle an Bord.

v. Pettenkofer hat zwar vom Auswandererschiff Matteo Bruzzo, das im Jahre 1884 mit 1333 Personen an Bord von Genua nach Montevideo abgegangen und wegen des Ausbruchs der Cholera von Südamerika mit den Auswanderern zurückgekehrt war, behauptet, dass die 40 Choleraerkrankungen mit 20 Todesfällen, die darauf vorkamen, „verhältnissmässig wenige" wären; doch wird er für die obengenannten Unglücksschiffe zugeben müssen, dass sie thatsächlich schwere Epidemieen zu überstehen hatten. Ausser diesen 4 Schiffen sind zur Cholerazeit des Jahres 1893 in Italien, also von Mitte Juli ab, von Genua noch 5 und von Neapel noch 1 Auswandererschiff nach Brasilien in See gegangen, und zwar von Genua:

1. am 20. Juli „Arno" mit 1126 Passagieren,
2. am 22. Juli „Rosario" mit 386 Passagieren,
3. am 23. Juli „Poitou" mit 630 Passagieren,
4. am 28. Juli „Città di Genova" mit 297 Passagieren und
5. am 7. August 1893 „Napoli" mit 801 Passagieren,

von Neapel nur noch:

am 17. Juli „Giulio Cesare" mit 960 Passagieren.

Also von sämmtlichen in der Cholerazeit von Italien nach Brasilien abgegangenen 10 Auswandererschiffen sind 4 von der Cholera befallen worden, von denen, die den Choleraheerd Neapel berührt hatten, sogar 80 Procent.

Anders war es mit den Auswandererschiffen, die während der Cholerazeit von Genua und Neapel nach New-York gingen. Hier hatte die nordamerikanische Regierung ganz besonders strenge Sicherheitsmassregeln getroffen, um eine Verschleppung der Cholera von Italien nach Nordamerika zu verhüten. So war in Neapel ein nordamerikanischer Arzt stationirt, der noch ausser dem italienischen Hafenarzt und dem Schiffsarzt die Auswanderer vor der Abfahrt untersuchen musste und ausserdem mit Hülfe einiger Beamten die Schiffe nach Aufnahme der Passagiere noch 5 Tage lang auf Cholera zu beobachten hatte. Ferner war verlangt, dass die Auswanderer und das grössere Gepäck desinficirt würden, was auch geschah. Die „Weser", die „Caschmir" und „Fulda", die in der zweiten Hälfte des Juli 1893 nach New-York abgingen, nachdem die erwähnten Vorsichtsmassregeln getroffen waren, blieben auch von Cholera frei. Dagegen hat die „Karamania", ein sehr langsam gehendes Schiff der Anchor-Linie, die am 15. Juli mit mehreren Hundert Auswanderern von Neapel abging und erst am 4. August in New-York anlangte, 20 Erkrankungen mit 3 Todesfällen an Cholera an Bord gehabt. Dieses Schiff

war freilich 1 oder 2 Tage, bevor der in Neapel stationirte amerikanische Arzt von dem Auftreten der Cholera instruirt war, in See gegangen, nachdem man nur eine einfache ärztliche Untersuchung vorgenommen hatte, ohne ernstliche präventive Maassregeln zu treffen.

Die brasilianische Regierung dagegen, welcher daran lag, Auswanderer zu bekommen, machte gar keine Schwierigkeiten bei der Abfahrt von Italien. Doch sah sie sich gezwungen, zu verfügen, dass in den brasilianischen Häfen kein Schiff zugelassen werden sollte, das vom 15. August ab von Italien abgegangen war. Leider wurde diese Verfügung erst am 19. August in Genua bekannt, als die Dampfer „Andrea Doria" und „Remo" bereits mit zahlreichen nach Brasilien bestimmten Auswanderern abgefahren waren. Auf Verwendung der italienischen Regierung gestattete nun die brasilianische, dass der Dampfer „Remo" in Brasilien in Quarantäne gehen könnte. Das Gleiche wurde dem „Vincenzo Florio" erlaubt, der gerade zur Abfahrt bereit in Genua lag. Auf weitere Vorstellungen und Bitten gestand endlich durch Telegramme vom 22. und 30. August die brasilianische Regierung Folgendes zu: „Die beiden Dampfer würden zugelassen werden, obgleich sie nach dem 15. August abgereist seien, jedoch unter der ausdrücklichen Bedingung, dass sie während der ganzen Ueberfahrt von der Krankheit verschont blieben; im entgegengesetzten Falle würden sie zurückgewiesen werden." Bezüglich des „Andrea Doria" steht nicht fest, ob für ihn die Verwendung der italienischen Regierung bei der brasilianischen erbeten worden ist. Wahrscheinlich hoffte der Befrachter des Schiffes dasselbe Entgegenkommen zu finden, wie es dem „Remo" und dem „Vincenzo Florio" gegenüber gezeigt war, obgleich er von seinem Vertreter in Rio Janeiro telegraphisch die Nachricht erhalten hatte, dass, wenn das Schiff mit Cholera ankäme, es nicht zugelassen werden würde.[1] Ein vierter Dampfer, „Carlo R.", hatte schon am 1. August die Reise nach Brasilien angetreten.

Da sich auf allen 4 Schiffen Cholera zeigte, so wurden sie sämmtlich von der brasilianischen Regierung verhindert, ihre Auswanderer in Rio Janeiro zu landen. Es wurde ihnen nur gestattet, auf der Quarantänestation Ilha grande Lebensmittel, Medicin, Desinfectionsmittel und Kohlen einzunehmen, worauf sie gezwungen wurden, nach Italien zurückzukehren.

Es fragt sich nun, wie die Cholera an Bord gekommen ist. Dass die Cholera autochthon auf den Schiffen entstanden oder vermittelst des Windes den Schiffen zugeführt sei, wird heute Niemand im Ernst mehr glauben. v. Pettenkofer vertritt in seinem Cholerabuche die Ansicht,

[1] Nach der in Genua erscheinenden Zeitung „*Caffaro*" vom 9./XI. 93.

dass der Infectionsstoff vom Lande her an Bord gebracht wird. Dieser Ansicht huldigt auch die Koch'sche Schule. Nur über das „Wie?" sind wir verschiedener Meinung. Während die Koch'sche Schule den Cholerakranken selbst und die mit seinen Ausleerungen beschmutzten Wäschestücke, Kleider und dergleichen als die Hauptträger des Infectionsstoffes hält, erklärt dies v. Pettenkofer für irrig und behauptet noch in seinem Cholerabuche, dass der Infectionsstoff an der Ladung hafte, und dass man die Ladung daraufhin untersuchen müsse.

Ich habe schon erwähnt, dass ich während meiner Anwesenheit in Genua und Neapel auch darauf Rücksicht genommen und mich bei mehreren Schiffsbeamten, die einige von den Unglücksschiffen „bemannt, befrachtet und verproviantirt" hatten, eingehend darnach erkundigt habe. Doch alle, die ich fragte, antworteten mir, dass sie die Ladung nicht im Geringsten für verdächtig hielten. Die ganze Ausstattung und Verproviantirung der Schiffe hatte ja in Genua stattgefunden, wo von einer Durchseuchung der Stadt oder von einer Epidemie absolut keine Rede sein konnte. Im Juli waren 6, im August 7 zerstreute Fälle vorgekommen; das war Alles. Genua verhielt sich etwa so wie Berlin im Jahre 1893. Von den 13 Cholerafällen stammten nur 7 aus Genua selbst, die übrigen 6 betrafen zugereiste Personen. Vom 22. Juli bis 6. August kam überhaupt kein Cholerafall in Genua vor.[1] Gerade in dieser Zeit, nämlich Ende Juli, ging das erste der Unglücksschiffe, der „Carlo R." ab. Die Ladung bestand, ebenso wie bei den anderen Schiffen, aus weiter nichts wie aus Lebensmitteln, Wein und Wasser für die Passagiere. Eine weitere Ladung war in den Schiffen überhaupt nicht mehr unterzubringen, da sowohl das Hauptdeck als auch das Zwischendeck mit Passagieren gefüllt waren. In Neapel ist keine Ladung mehr hinzugekommen. Mit Rücksicht hierauf halte ich es für ausgeschlossen, dass der Cholerainfectionsstoff mit der Ladung an Bord gebracht sei. Alle, die ich nach der Herkunft der Cholera fragte, waren der Ansicht, dass sie nicht mit der Ladung, sondern mit den in Neapel eingeschifften Auswanderern an Bord gekommen sei.

Wären die Auswanderer Neapolitaner gewesen, so wäre die Erklärung sehr einfach, da zur Zeit der Abfahrt jener Schiffe in Neapel die Cholera herrschte. Wie mir jedoch von einer Auswanderungsagentur mitgetheilt worden ist, dürften sich auf den 3 Dampfern „Remo", „Vincenzo Florio" und „Andrea Doria" „höchstens 6 bis 10 eigentliche Neapolitaner" eingeschifft haben. Die Neapolitaner haben überhaupt wenig Neigung, ihre schöne Heimath zu verlassen. Die wenigen Neapolitaner, die mitgingen,

[1] Vgl. *Provvedimenti addottati dal municipio per impedire lo sviluppo e la diffusione del colera in Genova.* 1893. p. 26—31.

waren zahlende Passagiere, da auf Grund eines Contractes mit der brasilianischen Regierung nur Bauern und Ackerbauer unentgeltlich befördert werden durften. Die brasilianische Regierung wollte ja nicht eine Vermehrung des Proletariats ihrer Städte, sondern eine Verstärkung ihrer Landbevölkerung. Die Passagiere jener 4 Schiffe waren deshalb fast ausschliesslich Landbewohner, die aus Gegenden stammten, wo die Cholera nicht epidemisch herrschte.

Es fragt sich nun, ob die Auswanderer aus Unteritalien und Sicilien, die in Neapel eingeschifft wurden, in Neapel selbst Gelegenheit fanden, mit dem Infectionsstoff in Berührung zu kommen. Dies lässt sich nicht ohne Weiteres bejahen; denn die Cholera verlief in Neapel sehr milde, so dass der grösste Zugang, der am 1. August vorkam, nur 26 Fälle betrug. Ausserdem waren die Auswanderer fremd in dieser Stadt, so dass sie mit den Einwohnern nur wenig in Berührung kamen, obgleich sie hier einige Tage verweilen mussten, bis ihre Papiere in Ordnung gebracht waren. Durch Nachfragen bei den Auswanderungsagenten erfuhr ich nun, dass die für die brasilianische Regierung verpflichteten „Gratisauswanderer" sofort bei ihrem Eintreffen in Neapel gewissen Herbergen zugewiesen wurden. Solcher Alberghi, die fast nur von Auswanderern benutzt werden, soll es gegen 50 in Neapel geben. Sie liegen alle in dem Bezirke zwischen dem Bahnhof und dem Hafen, in den Stadttheilen Mercato, Porto, Pendino und Vicaria, wo die Strassen am engsten und schmutzigsten sind und die Cholera immer am meisten Verbreitung findet. Durch die freundliche Vermittelung einer der angesehensten Auswanderungsagenturen fand ich Gelegenheit, in Begleitung eines Angestellten dieser Firma einige von diesen sog. Alberghi zu besichtigen.

Die erste Herberge, die wir sahen, befand sich in einem neuen Hause, das durchaus nicht von vornherein hotelartig eingerichtet war, sondern nur grössere Familienwohnungen enthielt. Zwei solcher Wohnungen, die neben einander lagen, dienten zur Aufnahme der Auswanderer. Es waren zur Zeit meines Besuches nur wenige anwesend. Die Räume und Betten sahen sauber aus. Jede der Wohnungen besass nur 1 Closet mit einem Sitz. Dies reicht jedoch nicht aus, wenn sämmtliche Zimmer dicht mit Auswanderern belegt sind; zumal soviel Menschen darin untergebracht werden, als überhaupt Betten hineingehen. Man hilft sich dann mit Nachtgeschirren. Dies war noch einer der besten Alberghi für Auswanderer.

Wir fragten nun den Wirth, ob er Herbergen kenne, wo im vorigen Jahre Cholera vorgekommen wäre. Nachdem er dies bejaht, baten wir ihn, uns dahin zu führen. Nach einigem Zaudern entschloss er sich dazu und führte uns zunächst nach einem grösseren Albergho, wo ein Todesfall

an Cholera vorgekommen war. Um dahin zu gelangen, bogen wir zunächst in eine enge, schmutzige Strasse ein, begaben uns dann in eine noch engere und schmutzigere, um schliesslich in eine enge Gasse zu gelangen, wo das Licht nur stark gedämpft hineindrang. Hier stiegen wir in einem alten Hause eine schmutzige Treppe hinauf und fanden im ersten Stock eine grössere Wohnung, die mit Betten dicht besetzt war. In dieser Wohnung befand sich kein Closet. In dem darüber liegenden Stockwerk wohnte der Wirth; auch waren hier noch Zimmer für Auswanderer bereit. Hier war das Closet mit einem einzigen sehr primitiven Sitz in einem Verschlage neben dem Herd angebracht. Ob es viel benutzt wurde, schien jedoch sehr fraglich, da unmittelbar vor dem Herd einer von den grossen neapolitanischen Nachttöpfen stand, der fast bis zum Rande mit Fäkalien und Urin gefüllt war. Solche Nachttöpfe wurden auch in der darunter befindlichen Etage benutzt. Sind sie gefüllt, so werden sie in den Hof hinabgetragen und hier in eine Senkgrube geschüttet. Wegen der eigenthümlichen Form dieses Geschirrs ist es kaum zu vermeiden, dass beim Tragen der Inhalt über die Henkel und über die Hände des Trägers läuft und auf der Treppe und dem Hausflur Spuren zurücklässt, die später zertreten und mit dem Schuhwerk wieder in die Zimmer geschleppt werden.

Dann begaben wir uns zu einem Logement, wo 5 Cholerafälle vorgekommen waren. Als wir aber ankamen, fanden wir, dass der Wirth bereits hatte ausziehen müssen. Das Haus war wegen seiner schlechten hygienischen Verhältnisse expropriirt und zum Niederreissen bestimmt worden.[1]

In einer anderen Herberge fanden wir wieder die Zimmer dicht mit Betten besetzt, darunter auch einen grossen Alkoven, der keine Fenster hatte, sondern das Licht durch die Thüren zu dem Vorder- und Hinterzimmer empfing. Das Closet befand sich wieder in der Küche neben dem Herd, diesmal nicht in einem Verschlage, sondern frei und offen und in der primitivsten Form. Die Anordnung des Closets neben dem Herde ist eine althergebrachte, wie man sie auch in Pompeji sehen kann. Wie leicht dabei von unsauberen Personen Spuren von Fäkalien auf die Küchengeräthe, das Essgeschirr u. s. w. übertragen werden können, liegt auf der Hand. Kommen Choleradejectionen in solch' ein Closet, so ist die Uebertragung von der Küche her auf diejenigen, die von hier aus beköstigt werden, sehr möglich. Die Auswanderer wurden aber diesen Herbergen auch zur Verpflegung überwiesen, wofür die Agenturen pro

[1] Das energische Vorgehen der italienischen Regierung zur Assanirung von Neapel erfüllt jeden mit Bewunderung.

Person incl. Logis $1^1/_2$ Lire zahlten. So fanden die aus cholerafreien Landgemeinden kommenden Auswanderer in einigen Alberghi zu Neapel Gelegenheit, sich mit Cholera zu inficiren. Wie mir mitgetheilt wurde, sollen in fünf dieser Herbergen Choleratodesfälle vorgekommen sein. Dass in diesen die Cholera auf andere Personen übertragen worden ist, kann nach dem Vorstehenden nicht zweifelhaft sein. Da die Auswanderer gewöhnlich nur 1 bis 3 Tage darin blieben und dann auf's Schiff gebracht wurden, so hatten sie nicht Zeit, die Wäsche- und Kleidungsstücke, die mit Choleradejectionen beschmutzt waren, zu reinigen, sondern sie mussten sie im beschmutzten Zustande in die Koffer packen und mit auf's Schiff nehmen. Dies ist die eine Art, wie der Cholerainfectionsstoff von Neapel aus auf das Schiff kam, also nicht mit der Ladung, wie v. Pettenkofer will, sondern mit beschmutzten Wäsche- und Kleidungsstücken. Ausserdem müssen wir als ganz sicher annehmen, dass Cholerabacillen im Darm leicht erkrankter Auswanderer mit auf's Schiff gebracht worden sind, und zwar aus folgenden Gründen: Bei jeder Epidemie macht man die Erfahrung, dass neben den schweren zum Tode führenden Cholera-erkrankungen auch mittelschwere und leichte Fälle vorkommen. Die letzteren leiden nur an Diarrhöe, manche auch hieran nicht einmal und zeigen doch mehrere Tage lang Cholerabacillen im Stuhl. Dass aber leicht Erkrankte an Bord gekommen sind und die Cholerabacillen im Darm mitgebracht haben, ist gar nicht zweifelhaft. Da der Aufenthalt in den Herbergen gewöhnlich nur 1 bis 3 Tage dauerte, so kamen die Personen, die sich hier inficirt hatten, in den Anfangsstadien der Krankheit oder aber vor Ablauf der Krankheit auf das Schiff. Wie mir von den Schiffsärzten des „Carlo R." und des „Vincenzo Florio" versichert wurde, kamen viele Personen schon mit Durchfall an Bord oder erkrankten gleich nach der Abreise an Durchfall. Auch kamen auf diesen Schiffen gleich in den ersten Tagen einzelne Cholerafälle vor, worüber später Ausführlicheres mitgetheilt werden wird.

Wie sich die Cholera auf den Schiffen weiter verbreitet hat, davon kann man sich nur dann eine Vorstellung machen, wenn man den Bau und die Einrichtung der betreffenden Schiffe genau kennt. Ich halte es deshalb für angezeigt, diese Schiffe näher zu schildern, und zwar auf Grund von Beobachtungen und Erkundigungen, die ich in Genua und Neapel selbst angestellt habe.

Die Schiffe „Vincenzo Florio" und „Andrea Doria" waren von vornherein als Passagierdampfer gebaut, „Carlo R." und „Remo" dagegen als Lastdampfer. Die beiden letzteren Schiffe waren nur für die Beförderung der Gratisauswanderer mit Betten, Hülfslatrinen u. s. w. versehen worden.

Nach ihrer Rückkehr wurden sie wieder als Lastdampfer benutzt. Als ich am 17. März 1893 in Genua den Dampfer „Remo“ besuchte, nachdem er soeben von einer Reise nach Brasilien zurückgekehrt war, führte er nur in den auf dem Schiffshintertheil (poppa) gelegenen Kajüten Passagiere, in den übrigen Räumen nur Waaren. Im Hauptdeck und dem darunter befindlichen Zwischendeck, wo im August 1893 die Auswanderer verladen waren, konnte ich noch deutlich an der Innenseite der Schiffswand die Spuren der daran befestigt gewesenen Lagerstellen erkennen, ebenso auf dem Verdeck noch die Stellen, wo die Hülfslatrinen gestanden hatten. So trefflich der „Remo“ sonst als Lastschiff gebaut war, so wenig eignete er sich für die Beförderung von Zwischendeckspassagieren.

Jedes der vier Schiffe hatte das Hauptdeck und das Zwischendeck mit Passagieren 3. Classe belegt. Auch auf einem anderen Auswandererschiff, Namens „Perseo“, das zu den besten Schiffen der Navigazione generale italiana gehört, fand ich diese Einrichtung, während auf deutschen Auswandererschiffen gewöhnlich nur ein Deck für Passagiere 3. Classe hergerichtet ist. Dies fand ich z. B. auf der „Fulda“ des Norddeutschen Lloyd, die ich im Neapeler Hafen besuchte, als sie eben italienische Auswanderer aufgenommen hatte. Auf dem „Vincenzo Florio“ und dem „Andrea Doria“ communicirten die Abtheilungen jeder Etage mit einander, doch konnten die Räume in der vorderen Hälfte des Schiffes, die mit den Männern belegt waren, von den Räumen in der hinteren Hälfte, wo die Frauen untergebracht waren, abgeschlossen werden.

Auf dem „Carlo R.“ und dem „Remo“ bestand zwischen den vier Abtheilungen des Haupt- oder des Zwischendecks, die durch Querwände geschieden waren, keine Communication. Luft und Licht erhielten diese Abtheilungen nur durch die grossen, durch das Haupt- und Oberdeck hindurchgehenden Luken (boccaporta). Durch diese Luken führten auch die Treppen oder vielmehr Leitern zum Oberdeck.

In jedem Deck befanden sich immer je zwei Lagerstellen (Kojen) übereinander, im „Remo“so gar drei übereinander. Sie waren an den Seitenwänden des Schiffs und in der Mitte angeordnet. Dazwischen lief auf jeder Seite ein Gang, der die vorschriftsmässige Breite hatte und gewöhnlich breiter war als auf den deutschen Schiffen. Die Kojen waren nicht mit Seitenbrettern eingefasst. Die Erkrankten, die an Erbrechen und Durchfall litten, konnten sehr leicht die benachbarten Lagerstellen verunreinigen. Auf den deutschen Schiffen, wie z. B. auf der „Fulda“, sind gewöhnlich die Seitenwände des Schiffes nicht mit Betten verstellt, sondern es befinden sich hier die Seitengänge. Diese Anordnung gewährt die Möglichkeit, an

der Seitenwand des Schiffs herabklappbare Tische anzubringen, die während der Mahlzeiten auch wirklich in Benutzung genommen werden. Solche Tische habe ich auf dem italienischen Auswandererschiff, das ich kurz vor seiner Abfahrt besichtigte, nicht gesehen. Im vordersten Theil der Auswandererschiffe waren die Matrosen und die Heizer untergebracht, in den darauf folgenden Abtheilungen (stive) der vorderen Schiffshälfte die Männer; davon getrennt in der hinteren Schiffshälfte die Weiber mit den kleinen Kindern und endlich im Schiffshintertheil die Kajütspassagiere. Bei Tage hielten sich die Auswanderer gewöhnlich auf dem Oberdeck auf. Hier trafen auch die Ehemänner mit ihren Frauen und Kindern zusammen, von denen sie während der Nacht getrennt waren. Zur Aufrechterhaltung der Ordnung während der Mahlzeiten mussten die Auswanderer Tischgenossenschaften zu acht Personen bilden. Den Grundstock einer Tischgenossenschaft (Rancio) bildeten ein oder mehrere Familien, denen sich dann einzelstehende Personen anschlossen, bis die Zahl acht voll war. Die Mitglieder eines solchen Rancio gehörten gewöhnlich verschiedenen Schlafräumen an, schon weil Männer und Frauen getrennt schliefen. An der Stelle, wo sich eine Tischgenossenschaft am ersten Tage auf dem Deck niedergelassen hatte, blieb sie in der Regel auch während der ganzen Reise. Gewöhnlich liessen sich Alle bei den Mahlzeiten auf dem Oberdeck nieder um die ebenfalls auf den Fussboden gestellten Speisen herum. Ich selbst habe im Hafen von Genua gesehen, wie die Auswanderer auf diese Weise ihre Hauptmahlzeit auf dem Oberdeck einnahmen. Nur einzelne corpulentere Leute sassen dabei auf zusammenklappbaren Stühlen, die übrigen, sowohl Männer als auch Frauen und Kinder sassen, in Tischgenossenschaften gruppirt, auf dem Boden um die Speisen herum, die sie nicht auf Tischen, sondern direct auf dem Boden ausgebreitet hatten. Auch das Brod lag direct auf dem Boden. Die Passagiere nahmen durchaus keinen Anstoss daran. Sieht man doch auch auf den Marktplätzen in Neapel und anderen Städten Süditaliens, dass hier und da die verkäuflichen Nahrungsmittel auf dem Boden ausgebreitet werden.

Die Beköstigung und die Behandlung der Auswanderer auf den Schiffen soll nicht gut gewesen sein. Eine Ausnahme scheint der „Vincenzo Florio“ gebildet zu haben. Auf ihm bekamen die Leute angeblich viermal in der Woche gekochtes Fleisch zu Mittag, am Abend gehacktes Fleisch, an den anderen Tagen Bohnen, Erbsen, Stockfisch oder Thunfisch. Mittags und Abends erhielt jede Person $^1/_4$ Liter Wein, jeder Rancio von acht Personen ein Tönnchen von 2 Litern. Die Passagiere giessen den Wein in Becher und trinken ihn aus diesen. Die Matrosen halten ihr Tönnchen hoch und lassen aus einem Zapfen den Wein im Strahl in den Mund laufen, ohne den Zapfen mit dem Munde zu berühren. Die Ma-

trosen, die Heizer und die Kohlenschlepper, die drei gesonderte Räume bewohnen, erhalten das gleiche Essen, wie die Passagiere der 3. Classe, speisen aber nicht mit ihnen zusammen.

Jedes Schiff hatte das Trinkwasser in mehreren Hundert Tonnen von Genua aus einer guten Wasserleitung mitgenommen. Da das Wasser auf dem Schiff sehr kostbar ist, wird jeder übermässige Verbrauch verhütet. Es wird den Auswanderern in grossen metallenen Behältern zur Verfügung gestellt. Der Deckel ist jedoch verschlossen. Durch diesen gehen drei Röhren hindurch, die mit dem unteren Ende in das Wasser tauchen und oben mit einem zitzenartigen Ansatzstück hervorragen. An dem letzteren saugen die Leute, wenn sie trinken wollen. Ein sehr wenig appetitliches Verfahren. Die Matrosen entnehmen das Trinkwasser aus eigenen Pumpen. Sie sind bereits daran gewöhnt, das Wasser zu sparen. Süsses Wasser zum Waschen erhalten nur die Frauen, die Säuglinge haben. Wer sich sonst mit süssem Wasser waschen will, muss es mit dem Munde aus den Wasserbehältern heraussaugen. Sonst steht zum Waschen nur Seewasser zur Verfügung. Auf dem neueren, besser eingerichteten „Perseo" befand sich auf jeder Seite ein Zapfhahn zum Spülen des Geschirrs und ein Zapfhahn für den Waschtrog. Dieser bot nur für drei Wäscherinnen Platz. Es waren also nur sechs Waschplätze für das ganze Schiff da, für die Zeit der Cholera viel zu wenig. Von den vier Choleraschiffen hat nur der „Remo" einen Dampfdesinfectionsapparat an Bord gehabt. Die übrigen drei Schiffe hatten, wie ich durch genaue Erkundigungen feststellen konnte, keinen Apparat mitgeführt. Den Dampfdesinfectionsapparat des „Remo" habe ich noch auf dem Oberdeck stehen sehen, als dieser Dampfer wieder als Lastschiff diente. Er war für Ueberdruck eingerichtet und hätte sicher eine segensreiche Wirkung ausgeübt, wenn er nur überhaupt benutzt worden wäre. Das war aber nicht der Fall. Wie mir der Capitän erklärte, war es wegen des dichten Menschengedränges auf dem Oberdeck unmöglich, den Apparat während der Cholerazeit anzuheizen. Auch zur Desinfection der Effecten zu Beginn der Fahrt war er nicht benutzt worden. Wie wir später sehen werden, hätte durch die Desinfection der mitgebrachten Kleidungs- und Wäschestücke vielleicht der Ausbruch der Cholera auf dem „Remo" vermieden werden können, denn auf den Schiffen, die nach New-York gingen und auf Verlangen der nordamerikanischen Regierung die Passagiere und ihre Effecten auf das Sorgfältigste im Hafen von Genua desinficirten, ist kein Fall von Cholera vorgekommen.

Das Gedränge auf dem Oberdeck war deshalb so gross, weil die Passagiere in der heissen und verdorbenen Luft ihrer Schlafräume nicht den Tag über verweilen wollten. Nur die Frauen, die kleine Kinder hatten,

waren häufig gezwungen, auch am Tage unten zu bleiben. Auf dem „Remo" standen die Menschen so dicht gedrängt, dass man 10 Minuten brauchte, um von einem Ende des Schiffes zum anderen Ende zu gelangen. Auf dem „Vincenzo Florio" soll es 4 bis 5 Minuten gedauert haben.

Wie war es nun mit den Latrinen bestellt? Auf dem sonst ziemlich gut eingerichteten „Vincenzo Florio" waren für die Schiffsmannschaft zwei Sitze und für die Kajütspassagiere ebensoviel Sitze vorhanden. Die Passagiere der 3. Classe waren auf Latrinen angewiesen, die auf dem Oberdeck zu beiden Seiten angebracht waren und im Ganzen zwölf Sitze enthielten. Diese Latrinen genügen für die gewöhnlichen Fahrten. Sie werden aber unzureichend, wenn der Zudrang der Auswanderer ungewöhnlich gross ist, wie im Juli und August vorigen Jahres bei der sogen. „Emigration gratuite", oder wenn Diarrhöen oder Cholera auftreten. Dann bleibt nichts übrig, als Hülfslatrinen einzurichten, die meist sehr primitiv sind. Auf dem „Carlo R." und dem „Remo" standen den Passagieren der 3. Classe überhaupt nur Hülfslatrinen zur Verfügung, die erst kurz vor der Abfahrt eingerichtet waren und dann nach Bedarf vermehrt wurden. Der „Remo" kam schliesslich auf 20 Sitze, darunter 16 für die Auswanderer. Schon die beim Bau des Schiffes angelegten Latrinensitze sind nicht besonders einladend. Sie bestehen gewöhnlich aus einem oben offenen eisernen Troge, dessen breiter vorderer Rand häufig verrostet und schmutzig ist. Die Hülfslatrinen sollen, wie mir ein Arzt aus Genua versicherte, schrecklich sein. Es ist deshalb nicht zu verwundern, wenn die Frauen und Kinder die Sitze meiden und die Fäkalien lieber auf dem Oberdeck oder in den Corridoren der Schlafräume, namentlich aber auf dem Fussboden der Latrinen absetzen. Die regelmässige gründliche Reinigung der Schlafräume findet in der Woche nur einmal statt. Die auf dem Deck abgesetzten Fäkalien pflegt man mit Seewasser abzuspülen, wenn auch nicht immer mit der nöthigen Gründlichkeit. Die Kothmassen, die auf dem Fussboden der Latrinen abgesetzt werden, werden zertreten und nun überall hin auf das Oberdeck geschleppt. Besonders gefährlich werden diese, wenn sich darunter Choleradejectionen befinden. Dann können sich die Leute, die sich auf dem Oberdeck zum Essen niederlassen und ihre Speisen daselbst ausbreiten, sehr leicht inficiren.

Aus dem bisher Mitgetheilten geht hervor, dass sich unter den italienischen Auswanderern, die Ende Juli und im August v. J. von Neapel nach Brasilien gingen, nicht nur Leute befinden mussten, die die Cholerakeime im eigenen Darm oder mit Wäsche und Kleidern auf's Schiff brachten, sondern dass auch die Verhältnisse auf den italienischen Auswandererschiffen, wenn einmal der Cholerakeim eingeschleppt war, zur epidemischen Verbreitung führen mussten.

Wie verhielt sich nun die Cholera auf den Schiffen selbst?

Leider standen mir während des Niederschreibens dieser Arbeit die ärztlichen Journale jener Schiffe nicht zur Verfügung. Sie waren von der Gerichts- behörde beschlagnahmt worden, weil die Capitäne und Aerzte unter Anklage gestellt worden waren.

Ich muss mich deshalb darauf beschränken, dasjenige vorzutragen, was ich durch briefliche und mündliche Erkundigungen von Personen erfahren habe, die entweder die Epidemieen selbst mitgemacht oder durch ihre Stellung von denselben Kenntniss erlangt hatten, wie z. B. Schiffsärzten, Schiffscapitänen, Hafenärzten, Consuln, Auswandereragenten u. s. w. Einen grossen Theil der folgenden Daten verdanke ich der liebenswürdigen Vermittelung des Herrn Professor Campana in Rom.

Am genauesten gelang es mir, den Verlauf der Epidemie auf dem „Vincenzo Florio" zu verfolgen. Doch will ich zuerst mittheilen, was ich über die drei übrigen Schiffe erfahren habe, da diese vor dem „Vincenzo Florio" in See gingen.

1. Carlo R.

Der Dampfer „Carlo R.", mit einer Tragfähigkeit von 1759 Tonnen, gehörte der Rhederei Raggio und war von Gavotti in Genua zur Beförderung der Gratisauswanderer gemiethet. Wie bereits erwähnt, hatte er bis dahin als Lastschiff gedient und war erst jetzt zum Transport von Passagieren 3. Classe eingerichtet worden.

Schiffsarzt war Dr. Buscalioni, ein Mann, über den ich sonst nur Gutes gehört habe. Diesem verdanke ich den grössten Theil der folgenden Daten. Die Zahl der Auswanderer betrug 1424, davon 476 aus Norditalien, in Genua eingeschifft, und 948 aus Süditalien, in Neapel an Bord gegangen.

Die Passagiere der vornehmen Classe waren gering an Zahl (7); sie schliefen im Schiffshintertheil in Cabinen, die denen der 2. Classe entsprachen, und hatten einen geräumigen Speisesaal für sich allein. Die Kojen der Passagiere 3. Classe waren in der gewöhnlichen Weise im Haupt- und im Zwischendeck eingerichtet. Die Stive waren ziemlich geräumig, enge dagegen für die gewaltige Zahl der Passagiere das Verdeck des Schiffes. Deswegen standen hier am Tage die Auswanderer unbequem und dicht aneinander gedrängt.

Wasser und Mundvorrath war in Genua eingenommen. Die tägliche Kost bestand früh aus Kaffee mit Zwieback, Mittags aus gekochtem Gemüse, Fleisch und Brod, Abends aus Brod, Thunfisch oder Käse. Doch geht das Gerücht, dass die Nahrung schlecht gewesen sei. Auch sonst sollen die Auswanderer schlecht behandelt worden sein.

Das Schiff fuhr von Genua Ende Juli vorigen Jahres ab, also gerade zu einer Zeit, als daselbst keine Cholerafälle vorkamen. Es wandte sich zunächst nach Neapel, um noch die Auswanderer aus Süditalien aufzunehmen und traf hier gerade an dem Zeitpunkte ein, wo die Cholera in Blüthe stand. Deshalb ist auch Dr. Buscalioni der Ansicht, dass sie aus der Gegend von Neapel in das Schiff eingeschleppt sei.

Die Abfahrt von Neapel erfolgte am 31. Juli 1893.

Die erste Erkrankung auf dem Schiff kam 36 Stunden nach der Abfahrt früh am Morgen des 2. August vor. Es ist wohl keine Frage, dass die betreffende Person die Infectionskeime im Darm mit auf das Schiff gebracht hat. Es war ein fulminanter Fall, der ein 10jähriges Mädchen in der vorletzten Stiva des Hauptdecks betraf. Der Arzt liess den betreffenden Schiffsraum, die Koje der Verstorbenen und die Kleider der Mutter, die die Kranke in den Armen gehalten hatte, desinficiren. Doch zeigten sich in demselben Raume nach zwei Tagen noch zwei andere Fälle, die nicht so fulminant waren. Nach diesen Fällen in der vorletzten Stiva des Hauptdecks kamen andere in der darunter liegenden Stiva des Zwischendecks, die mit der ersteren durch die grosse Luke communicirte, vor. Desgleichen in der benachbarten, aber durch eine quere Zwischenwand vollständig getrennten letzten Stiva des Hauptdecks. Dr. Buscalioni konnte leider nichts darüber aussagen, ob die betreffenden Frauen mit der Cholerakranken in Berührung gekommen waren.

Obgleich das Schiff schon zwei Todesfälle hatte, bevor es die Meerenge von Gibraltar passirte, und noch hätte zurückkehren können, verfolgte es doch seinen Weg weiter, ohne den Rheder zu benachrichtigen oder ihn um Instruction zu bitten.

Nach und nach kamen andere Fälle in steigender Anzahl hinzu. Sehr oft wurden von den befallenen Familien fast sämmtliche Mitglieder ergriffen. Meist waren es die schmutzigsten. Die Krankheit beschränkte sich nach Angabe des Dr. Buscalioni 15 bis 16 Tage lang auf die Süditaliener, später befiel sie aber auch einige Oberitaliener, die reinlicher waren.

Die Isolirung der Erkrankten war überhaupt nicht möglich. Hierzu kommt noch, dass der Arzt kränklich war. Ferner soll das Pflegepersonal unzureichend gewesen sein. Die vorhandenen Krankenwärter waren dazu noch nachlässig und ungehorsam gegenüber den Befehlen des Arztes, wie dieser selbst klagt. Auch fehlten die Desinfectionsmittel. Die Epidemie nahm deshalb an Intensität zu bis zur Ankunft in Ilha grande. Drei oder vier Tage vor der Ankunft stieg die Zahl der Todten bis auf 13 und 14 pro Tag. Namentlich wurden damals viele Kinder von Cholera ergriffen. Wie Dr. Buscalioni an-

giebt, herrschten in der Zeit der Epidemie Diarrhöen, wahrscheinlich Choleradiarrhöen. Sie zeigten sich ebenso bei den Männern, wie bei den Frauen. Buscalioni meint, dass fast alle Auswanderer davon ergriffen waren. Auffallend ist, dass viel mehr Frauen von der Cholera ergriffen waren als Männer. Auf 85 bis 90 Todesfälle unter den Frauen kommen nur 14(?) unter den Männern[1] (Buscalioni). Wahrscheinlich hatte das darin seinen Grund, dass die Frauen wegen der kleinen Kinder sich mehr in den stark verunreinigten Stive aufhalten mussten, während die Männer fast immer auf dem Verdeck lebten. Das Schiff war zuerst nach Rio gegangen, hatte jedoch den Befehl erhalten, zunächst an der Quarantänestation Ilha grande anzulegen. Hier erhielt das Schiff Medicin und Desinfectionsmittel. Während des Aufenthaltes hierselbst nahm die Krankheit ab, um vor der Rückreise zu verschwinden. Nach 8tägigem Aufenthalt wurde es, mit den nöthigen Lebensmitteln ausgestattet, von einem brasilianischen Kriegsschiff zur Rückreise nach Italien genöthigt, obschon unter den verzweifelten, von der Seuche decimirten Auswanderern ein Aufstand auszubrechen drohte.

Auf der Rückfahrt ereignete sich nur ein Fall von Cholera (7. Sept. 1893), der geheilt wurde. Aber inzwischen waren die Masern ausgebrochen, begleitet von schweren Gastroenteritiden, welche den Tod von vielen Kindern, 90 und mehr, verursachten. Die Officiere wurden nicht krank, ebenso wenig die Matrosen und der Arzt.

Am 20. September 1893 erreichte das unglückliche Schiff die italienische Quarantänestation Asinara an der sardinischen Küste, nachdem während der Reise im Ganzen 201 Personen verstorben waren. Am 10. October 1893 ward der Dampfer nach gründlicher Desinfection der Besatzung und der Schiffsräume nach Neapel entlassen, wo er am 12. October 1893 eintraf. Hier wurde auf Anordnung der Königlichen Regierung über die Entstehungsursache der Epidemie, sowie über die Verpflegung und Behandlung der Auswanderer an Bord eine strenge Untersuchung eingeleitet. Die Auswanderer wurden dann auf Kosten der Regierung in die Heimath zurückbefördert.

2. Andrea Doria.

Der Dampfer Andrea Doria war, wie mir in Genua angegeben wurde, auf einer deutschen Werft als Personendampfer erbaut und von der Rhederei Repetto in Genua angekauft worden. Er ging am 12. August mit 491 Auswanderern von Genua ab, um sich nach Neapel zu wenden und

[1] Von anderer Seite wird die Zahl der an Cholera Verstorbenen für Männer und Frauen zusammen auf 141 angegeben.

hier weitere 866 Passagiere aufzunehmen. Am 16. August fuhr er mit 1357 Auswanderern nach Rio Janeiro ab. Schon auf der Hinreise hatte er etwa 100 Todesfälle an Cholera. Er wurde deshalb in Brasilien zurückgewiesen. Während der Hin- und Rückreise hat er im Ganzen 159 Todesfälle, darunter 114 an Cholera zu verzeichnen gehabt. Er kam am 19. October mit 1200 Personen an Bord in Asinara an und wurde hier einer gründlichen Desinfection unterzogen. Am 15. November durfte er abfahren. Er ist dann direct nach Genua abgedampft.

3. Remo.

Der Dampfer Remo, der Rhederei Cresta in Genua gehörig, war ein neues Schiff, das als Lastdampfer gebaut war und nur im Hintertheil Kajüten zur Aufnahme von Passagieren 1. und 2. Classe besass. Von der Agenzia Gondrand zur Beförderung von Auswanderern gemiethet, erhielt er im Haupt- und Zwischendeck Lagerstellen (Kojen), Hülfslatrinen, ein Lazareth u. s. w. Das Haupt- und das Zwischendeck enthielten, ebenso wie beim Carlo R., je vier grosse Unterkunftsräume (stive oder Compartimenti), die nicht mit einander communicirten. Im Hauptdeck war in der 3. Stiva durch eine Querwand, die gerade die hinteren Ecken der 3. Luke traf, der dahinter gelegene Raum als Lazareth abgeschlagen und mit 52 Betten ausgerüstet, die zu zweien über einander standen. Für die Auswanderer standen sonst überall drei Kojen über einander. Die Kajütenpassagiere hatten ein besonderes Deck, wo die Passagiere 3. Classe nicht hinkommen durften.

Der Remo ging mit 881 in Genua und 607 in Neapel aufgenommenen Passagieren am 17. August 1893 nach Rio in See.

Nach der Abfahrt war der Gesundheitszustand zuerst gut, obgleich auch hier dieselben beklagenswerthen Verpflegungsmissstände festgestellt worden sind, wenn auch in geringerem Umfange als auf dem Dampfer Carlo R. Es starben nur zwei kleine Kinder in Folge mangelhafter Ernährung.

An Cholera erkrankte und starb zuerst ein Mann, der nicht zu den Familien gehörte, wo die Kinder gestorben waren. Der betreffende Mann hatte überhaupt keine kleinen Kinder, sondern nur einen grossen Sohn. Die beiden Männer, die den Kranken gepflegt hatten, waren die ersten, die darauf erkrankten. Die Krankheit verbreitete sich nun bald über sämmtliche Schiffsräume. Die zuerst Erkrankten waren in Neapel auf's Schiff gestiegen. Der Schiffsarzt schreibt den Ausbruch der Seuche dem Umstande zu, dass die Passagiere mehrere Tage vor der Ankunft in Ilha Grande, nachdem sie durch die äquatorialen Regengüsse genöthigt worden waren, die Kleider zu wechseln, ihre Koffer geöffnet und denselben nicht ganz

saubere Kleidungsstücke entnommen hatten. Hätte man vor der Abfahrt die mitgebrachten Kleidungsstücke desinficirt, so wäre vielleicht der Ausbruch der Cholera vermieden worden. Das genauere Datum des ersten Cholerafalles war der 5. September 1893, zwei Tage vor der Ankunft in Ilha Grande.

Bis zum Eintreffen in dieser Quarantänestation kam noch ein zweiter Todesfall an Cholera vor. Der Dampfer wurde deshalb in Ilha Grande zurückgewiesen. Es entwickelte sich nun eine förmliche Epidemie. Während der Heimreise kamen 145 Erkrankungen an Cholera vor, darunter 56 mit tödtlichem Ausgang. Daneben starben 38 Personen an anderen Krankheiten.

Ein folgenschweres Ereignisses muss ich noch erwähnen, das sich auf der Rückreise zutrug. Am 29. September 1893 landete das Schiff in Santa Cruz auf Teneriffa. Bis dahin hatte es 123 Erkrankungen mit 37 Todesfällen an Cholera, 10 Erkrankungen mit 3 Todesfällen an Typhus und 26 Todesfälle an anderen Krankheiten gehabt. Das Schiff ging sofort in Quarantäne. Die Einnahme von Kohlen und von Wasser geschah unter den grössten Vorsichtsmassregeln. Nach wenigen Tagen verliess es die Rhede. Unter dem Hafenpersonal, welches das Verladen der Kohlen besorgt hatte, kam am 2. October eine Choleraerkrankung vor. Die Frau dieses Arbeiters erkrankte ebenfalls und starb. Bald schlossen sich andere Fälle an. So kam es in Santa Cruz, einer Stadt von 15 000 Einwohnern, zu einer Choleraepidemie, die bis Ende December andauerte und im Ganzen 1559 Erkrankungen mit 275 Todesfällen brachte.

Am 6. October 1893 kam der Remo mit 1542 Personen an Bord in Asinara an. Nach Ausführung der Desinfection verliess er diese Quarantänestation am 15. October, um in Neapel und dann in Genua die zurückgebrachten Passagiere zu landen.

4. Vincenzo Florio.

Der Dampfer Vincenzo Florio der Gesellschaft Navigazione Generale Italiana, von 1852 Tonnen Tragfähigkeit, ging am 26. August 1893 mit 1321 Auswanderern an Bord von Genua nach Rio Janeiro in See. Der Vincenzo Florio führte, ebenso wie die drei anderen Schiffe, ausser den Passagieren keine andere Ladung, als den aus Genua mitgenommenen Proviant. Die Auswanderer stammten aus Nord- und Süditalien, sowie aus Oesterreich. Das Schiff fuhr nicht, wie die vorher erwähnten Dampfer, über Neapel, sondern von Genua direct nach Rio.

Die Passagiere aus Rom waren nach Civita vecchia und von hier mit einem kleinen Dampfer nach Genua geschafft worden, die Passagiere aus Neapel desgleichen. In Rom und in Neapel war damals Cholera.

Als die Passagiere aus Neapel bei ihrer Ankunft in Genua hörten, dass die vorher abgegangenen Auswanderer wegen der Cholera von der brasilianischen Regierung zurückgewiesen worden wären, weigerten sich etwa 100 Personen, mit dem Vincenzo Florio mitzufahren. Sie wurden deshalb kurz vor der Abfahrt auf einen kleineren Dampfer, Namens Stura gebracht, um auf diesem nach Neapel zurückbefördert zu werden. Als der Vincenzo Florio bereits abgefahren war, fand der Hafenarzt Dr. Cantù auf der Stura einen cholerakranken Bauer vor, der über Neapel gekommen war und sich bereits vom Morgen des 24. bis zum Abend des 26. August auf dem Vincenzo Florio aufgehalten hatte. Der Mann wurde nach Genua in ein Hospital gebracht und starb daselbst an Cholera. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Krankheit dieses Mannes schon auf dem Vincenzo Florio begonnen hat.

Ein Desinfectionsapparat existirte auf diesem Schiffe nicht, doch verfügte es über einen ausgezeichneten Arzt, der vorher sich besonders mit Chirurgie beschäftigt hatte und mit der Anwendung der Desinfectionsmittel wohl vertraut war. Er achtete auch später bei der Pflege der Cholerakranken darauf, dass sich die Wärter gehörig desinficirten, in Folge dessen auch keiner von diesen erkrankte. Das Schiffshospital hatte in vier getrennten Räumen 52 Betten. Hier wurden später die Cholerakranken behandelt und die Choleraverdächtigen isolirt. Der Trefflichkeit des Arztes ist es wohl auch zu danken, wenn die Cholera, die schon vor der Abfahrt auf das Schiff eingeschleppt war, nur eine geringe Verbreitung fand.

Den grössten Theil der folgenden Daten habe ich von dem Schiffsarzt Dr. Libordi erhalten.

Am Tage nach der Abfahrt erkrankte ein kräftiger Mann an Diarrhöe mit Fieber bis 38·6°. Er starb am 1. September. Ob dieser Mann mit dem vorher an Cholera Erkrankten in Berührung gekommen ist, habe ich nicht erfahren können.

Dr. Libordi wollte diesen Fall nicht als Cholera anerkennen.

Am 3. September starb ein Mann an Marasmus.

Am 13. September starb ein alter Neapolitaner unter peritonitischen Erscheinungen. An Diarrhöe soll er nicht gelitten haben, vielmehr Abführmittel gebraucht haben. Dr. Libordi hält auch diesen Fall nicht für Cholera.

Am 15. September, dem Tage vor der Ankunft in Ilha Grande gab der Capitain den Passagieren die Erlaubniss, ihre Koffer zu öffnen und die Kleider zu wechseln. Manche legten nun die Kleider an, die sie vor der Abreise in Rom oder in Neapel getragen hatten. Herr Dr. Libordi hat beobachtet, dass ein Theil derselben schmutzig gewesen ist.

Am 16. September Ankunft in Ilha Grande. Hier wurden Kohlen, Proviant, Medicin und Desinfectionsmittel eingenommen.

Am 17. September kam nach Dr. Libordi der erste charakteristische Cholerafall vor. Er betraf einen Mann aus Rom, der seinen an Glossitis erkrankten Sohn im Lazareth gepflegt hatte. Der Mann starb am 19. September, der Sohn, der gleichfalls an Diarrhöe erkrankte, angeblich gleichzeitig mit dem Vater, starb am 20. September. Beide gehörten einer Tischgenossenschaft (rancio) an, die in der Nachbarschaft der vordersten Luke ihren Platz hatte.

Am 18. September erkrankte und starb eine Neapolitanerin, deren Rancio in der Nähe der zweiten vorderen Luke sich befand. Sie war die Frau des am 13. September gestorbenen Mannes. Sie litt an Diarrhöe. Die Stühle waren nicht reiswasserähnlich, sondern braun. Das spricht aber nicht dagegen, dass es Cholera war.

Am 21. September starb ein Kind aus Mailand in Folge schlechter Ernährung.

Am 27. September ein Fall von Angina.

Vom 30. September bis 4. October starben vier schlecht genährte Kinder unter diarrhöischen Erscheinungen, nach der Aussage des Arztes nicht an Cholera.

Am 6. October starb ein Kind unter hohem Fieber an Diarrhöe ohne Reiswasserstühle. Es stammte aus Ferrara. Der Rancio, dem es zugehörte, lagerte immer links von der Maschine, also in der Nähe der linksseitigen Latrine.

Am 8. October starb die Mutter mit Fieber und Diarrhöe.

Am 9. October starb ein Kroat an charakteristischer Cholera. Die Kroaten hielten sehr zusammen und lagerten zwischen der Kabine des Capitäns und der Maschine.

Am 9. October starb dann noch ein Sicilianer, dessen Rancio auf der vorderen Hälfte des Schiffes seinen Platz hatte.

Am 12. October starb ein anderer Kroat an Cholera.

An demselben Tage ein kleiner deutsch-österreichischer Junge an Cholera.

Am 13. October eine österreichische Frau, deren Rancio auf der hinteren Hälfte des Schiffes sass.

Am 14. October Rückkehr nach Asinara. Noch an demselben Tage wurden sieben Personen aus verschiedenen Tischgenossenschaften in's Hospital von Asinara geschafft, darunter ein Mann aus demselben Rancio, aus dem die am 13. October an Cholera gestorbene Frau stammte.

Am 15. October starb an Bord sehr rasch an Cholera ein Oesterreicher, dessen Rancio neben der Maschine rechts sich befand.

Am 17. October erkrankten an Bord zwei Oesterreicher an Cholera, die ihren Rancio auf der hinteren Schiffshälfte hatten.

Am 19. October erkrankte an Bord ein Sicilianer. Rancio neben der Luke auf der hinteren Schiffshälfte.

Am 20. October zwei Krankheitsfälle an Bord. 1) eine Oesterreicherin aus demselben Rancio neben der Maschine rechts, aus dem bereits am 15. October eine Erkrankung hervorgegangen war. 2) ein kleines Mädchen aus Sicilien.

Am 21. October starb einer von den früher Erkrankten.

Am 22. October erkrankte an Bord ein Oesterreicher, der aus einem Rancio auf dem Schiffshintertheil erkrankte, aus dem im Ganzen vier Cholerafälle hervorgingen.

Am 23. October starben zwei von den früher Erkrankten.

Am 26. October starb einer von den früher Erkrankten.

Am 27. October vier Neuerkrankungen, drei Italiener aus verschiedenen Tischgenossenschaften, die auf der vorderen Schiffshälfte, bezw. auf dem Schiffshintertheil, bezw. auf der Brücke über der Maschine ihren Platz hatten, dann noch eine Oesterreicherin aus einem Rancio neben der Maschine.

Am 28. October erkrankte ein Italiener aus einem Rancio auf der Brücke über der Maschine. Dieser Rancio war demjenigen benachbart, aus dem am Tage vorher ein Italiener an Cholera erkrankt war.

Ausserdem starb einer der früher Erkrankten, desgl. am 29. October.

Am 31. October fünf Neuerkrankungen, darunter drei Italiener und zwar zwei Frauen aus demselben Rancio auf der hinteren Schiffshälfte bezw. aus einem in der Nähe befindlichen Rancio; ausserdem zwei Deutsch-Oesterreicher aus zwei verschiedenen Tischgenossenschaften auf der hinteren Schiffshälfte, nachdem sie ein oder zwei Tage behufs Desinfection am Lande gewesen waren.

Nach der ersten Desinfection kam die Cholera wieder, deshalb musste noch einmal desinficirt werden.

Am 2. November erkrankten noch zwei Italiener.

In der Baracke am Lande starben drei von den früher Erkrankten, dann noch vier in der Zeit vom 3. bis 8. October. Damit hatte die Epidemie ihr Ende erreicht. Am 11. October fuhr das Schiff von Asinara nach Neapel ab.

Der Vincenzo Florio war das Schiff, das noch am glimpflichsten fortgekommen ist. Es hatte das besondere Glück, dass der Mann, der in seinem Darm Cholerakeime mit auf's Schiff gebracht hatte, durch einen

Zufall vor der Abfahrt zum Verlassen des Schiffes bewogen wurde, bevor bei ihm schwerere Krankheitserscheinungen auftraten.

Es ist immerhin möglich, dass die beiden folgenden Krankheitsfälle, die am Tage nach der Abfahrt bezw. am 3. September vorkamen, Cholera waren; doch lässt es sich nicht mehr mit Sicherheit feststellen. Wenn es sich wirklich um Cholera gehandelt haben sollte, so ist es nur der Trefflichkeit des Schiffsarztes Dr. Libordi zu verdanken, dass zunächst weitere Uebertragungen verhütet wurden.

Anders gestaltete sich die Sache, als die Passagiere einige Tage vor der Ankunft in Ilha Grande ihre Koffer öffneten und ihre von den tropischen Regengüssen durchnässten Kleider gegen die zum Theil schmutzigen Kleidungs- und Wäschestücke eintauschten, die sie vor der Einschiffung getragen hatten. Unter diesen befanden sich sicher einige, die mit Choleradejectionen beschmutzt waren. Da die feuchte Seeluft das Eintrocknen des Schmutzes verhindert und so die Cholerabacillen am Leben erhalten hatte, so war es kein Wunder, dass hier ebenso wie auf dem Remo nach dem Oeffnen der Koffer Cholera auftrat. Es folgte dann eine Reihe von Cholerafällen, die sich $6^1/_2$ Wochen hinzog. Diese Epidemie zeigt den zweiten Typus, wie er nach Koch[1] bei der Verbreitung der Cholera durch Ansteckung auftritt. Es lässt sich zwar jetzt nicht mehr an jeder Stelle erkennen, wie sich die einzelnen Glieder der Erkrankungsketten an die vorhergehenden anschliessen, doch ist wenigstens an vielen Stellen der Zusammenhang zu übersehen, namentlich da, wo Erkrankungen innerhalb von Familien oder von Tischgenossenschaften auf einander folgten. Noch besser würde sich der Zusammenhang übersehen lassen, wenn man über die Anordnung der Lagerstellen der Erkrankten Bescheid wüsste.

Eine andere wichtige Thatsache ist die, dass auch mehrere österreichische Auswanderer erkrankten. Die Deutsch-Oesterreicher, sowie die Kroaten, hielten sich gesondert von den übrigen Passagieren und bildeten eigene Tischgenossenschaften. Weder in Deutsch-Oesterreich, noch in Kroatien war 1893 die Cholera epidemisch aufgetreten, kaum dass einige vereinzelte eingeschleppte Fälle bekannt geworden sind. Die Oesterreicher hatten also nicht, wie v. Pettenkofer will, den Infectionsstoff von Hause mitgebracht, auch hatten sie ihn nicht in Genua aufgelesen, sondern sie mussten nach und nach auf dem Schiffe selbst inficirt sein, was bei der Verzettelung der Dejectionen auf dem Oberdeck nicht in Erstaunen setzen kann.

---

[1] R. Koch, Die Cholera in Deutschland während des Winters 1892—1893. *Diese Zeitschrift.* Bd. XV.

v. Pettenkofer nimmt als Regel an, dass die Cholera verschwindet, wenn das Schiff auf hohe See geht. Das gebe ich gerne für Schiffe zu, auf denen, wie z. B. auf englischen Kriegsschiffen, musterhafte sanitäre Verhältnisse herrschen. Anders war es jedoch auf den italienischen Auswandererschiffen. Hier wurde die directe und indirecte Uebertragung in hohem Maasse begünstigt. Deshalb kam es hier auch, als die Cholerakeime eingeschleppt waren, zu so heftigen und langdauernden Epidemieen. Diese stellten sich nicht ausnahmsweise ein, sondern kamen auf allen Schiffen vor, wo sich überhaupt die Cholera zeigte.

Wenn daher v. Pettenkofer auf S. 142 seines Cholerabuches von den am Lande inficirten Schiffsmannschaften sagt: „Die Leute können dann auf ihrem nahe liegenden unschuldigen Schiffe erkrankt sein, können dort selbst durch etwas aus der Choleralocalität Mitgebrachtes noch ein paar vereinzelte Infectionen, aber nie einen epidemischen Ausbruch veranlassen“, so geht aus den neuen Beispielen über Schiffscholera hervor, dass diese Ansicht nicht stichhaltig ist.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber Concentrirung der Diphtherieantitoxine aus der Milch immunisirter Thiere.[1]

Von

Dr. **A. Wassermann,**
Assistenten am Institut.

Da die Milch als ein Product des Blutes unter allen Umständen an schützender und heilender Wirkung bedeutend schwächer als das letztere ist, so ist für die Anwendung in der Praxis eine Concentrirung der in der Milch enthaltenen Antitoxine unumgänglich nöthig. Dies haben bereits Brieger und Ehrlich anlässlich ihrer ersten Versuche über den Uebergang der Tetanusantitoxine in die Milch erkannt und demzufolge eine Concentrirungsmethode ausgearbeitet. Ihre Methode beruhte auf dem Princip der fractionirten Fällung der Molke mittels Ammoniumsulfates. — Zu diesem Behufe wurde die Molke mit 27 bis 30 Procent Ammoniumsulfat versetzt. — Es entstand alsdann ein Niederschlag, in dem die Antitoxine zum grössten Theil enthalten waren, während das immer noch stark eiweisshaltige Filtrat nur noch unbedeutende Reste von Schutzkörpern barg. — Der Ammoniumsulfat-Niederschlag wurde in Wasser gelöst, zur Entfernung der Salze im strömenden Wasser dialysirt und dann im Vacuum bei 35° C. eingedunstet. Die pulverförmig gewonnenen Substanzen zeigten sich 400 bis 600 Mal wirksamer, in 10procent. Lösung 40 bis 60 Mal stärker, als das Ausgangsmaterial.

Dieser Methode hafteten indessen mannigfache Mängel an. Vor allem war die Ausbeute durchaus keine quantitative, sondern stets mit

[1] Eingegangen am 26. Juni 1894.

grossen Verlusten verknüpft. Dieser Uebelstand war zum grössten Theil durch das Dyalysiren verursacht, da bei dieser Procedur ein beträchtlicher Theil der Antitoxine gleichzeitig mit den Salzen wegging.

In Folge dessen verbesserte Brieger in Gemeinschaft mit Cohn die Methode, indem er die Salze auf andere Weise als durch Dialyse zu entfernen suchte. In der Voraussetzung, dass die wirksamen Substanzen in der Eiweissfällung enthalten und diese hinsichtlich ihres specifischen Gewichtes bedeutende Unterschiede gegenüber den Salzen zeigt, entledigten die beiden genannten Autoren sich der Salze dadurch, dass sie den feingepulverten trockenen Ammoniumsulfatniederschlag in reinem Chloroform aufschwemmten. Das schwere Ammoniumsulfat sammelt sich dann auf dem Boden des Gefässes an, während das specifisch leichtere Antitoxin auf der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmt und hier leicht abgeschöpft oder abfiltrirt werden kann. Die Pulver, die auf diese Weise aus der Tetanusantitoxinhaltigen Milch gewonnen wurden, zeigten sich ca. 400 Mal concentrirt gegenüber der ursprünglichen Molke.

Diesen beim Tetanus erhaltenen Resultaten gegenüber war das Ziel, das bei der Diphtherie mit der Concentration der Milch erreicht werden sollte, ein anderes. Da, wie aus der gemeinsam mit Ehrlich publicirten Arbeit hervorgeht, bereits unser Ausgangsmaterial, die Milch, durch die Hochtreibung der milchliefernden Thiere in der Immunität einen relativ hohen Wirkungswerth erreicht hatte, so brauchte die Concentration für die vorläufig praktisch in Aussicht genommene Schutzimpfung nur etwa 10- bis 20fach zu sein. Dafür aber musste für die Praxis quantitative Ausbeute und absolut steriles, möglichst einfaches Arbeiten von der Methode verlangt werden.

Beides war bei der ersten oben erwähnten, für Tetanus ausgearbeiteten Methode nicht der Fall. Das Rendement betrug bei derselben höchstens 50 Procent des theoretischen Werthes, und ausserdem übten die gewonnenen Substanzen an und für sich auf Thiere vielfach pathogene Wirkungen aus. Dies ungüstige Resultat erklärt sich daraus, dass bei den damaligen Versuchen, die ja zunächst keine praktischen Ziele verfolgten, sondern nur die theoretische und chemische Seite im Auge hatten, bei der Gewinnung und Verarbeitung der Milch die bakteritische Verunreinigung nicht genügend berücksichtigt wurde, weiterhin daraus, dass, wie schon erwähnt, bei der damals angewendeten Dialyse der Ammoniumsulfatniederschläge durch bakteritische Zersetzung noch weitere Verluste entstehen konnten, und drittens, dass unter diesen Umständen bei dem Eindampfen der Flüssigkeiten unter 30 Grad im Vacuum ebenfalls ein steriles Arbeiten nicht gut zu erreichen war.

Wir verfahren in Folge dessen bei der Concentration der Diphtherie-Antitoxine jetzt so: Die unter möglichst aseptischen Cautelen in sterilisirten Gefässen gewonnene Milch wird sofort, eventuell durch Zusatz von 20^{ccm} normaler Salzsäure auf einen Liter Milch mit der gerade zur schnellen Gerinnung ausreichenden Menge Labfermentes versetzt und nach erfolgter Caseïnabscheidung die Molke abgegossen, um in grösseren Sammelgefässen mit einem Ueberschuss von Chloroform längere Zeit heftig durchgeschüttelt zu werden. Lässt man nun diese Flüssigkeit einige Zeit stehen, so senken sich die specifisch schwereren suspendirten Theile und insbesondere auch die mit Chloroform beschwerten Fettkügelchen zu Boden, und man erhält so eine klare, fett- und bakterienfreie Molke, die für die weitere Verarbeitung ausserordentlich geeignet ist, und sich in ihrem Wirkungswerth Monate lang constant hält.

Zur Verarbeitung gelangen bei uns immer nur grössere Mengen Klarmolke, die nach einem Vorversuche mit den berechneten Mengen 30 bis 33 Procent Ammoniumsulfat ausgefällt werden. Der erhaltene abfiltrirte Niederschlag wird rasch im Vacuum auf Thonteller getrocknet, das überschüssige Ammoniumsulfat abgepresst und dann in der nach dem Quantum der Ausgangsmolke berechneten Menge Wasser gelöst. Also z. B.: Bei 5 Liter Molke und erwünschter 10facher Concentration in 500^{ccm} Wasser. Das darin enthaltene Ammoniumsulfat ist so gering, dass der praktischen Anwendung dieser Lösung an Kindern nicht das geringste Bedenken entgegen steht. Dabei hat diese Concentrationsmethode den für die praktischen Zwecke unentbehrlichen Vortheil, dass sie quantitativ ohne jeden Verlust arbeitet. Der beistehende kleine Versuch möge dazu dienen, die Art der Concentrationsmethode und die quantitative Ausbeute derselben zu zeigen.

150^{ccm} Molke wurden mit 33 Procent Ammoniumsulfat = 50^{grm} versetzt. Der Ausgangswerth der Molke war derart, dass 0·125 bei der Mischung 0·9 Gift neutralisirten. Der auf Zusatz des Ammoniumsulfats entstehende Niederschlag wurde sofort auf das Filter gebracht. Nachdem die Filtration beendet, wurde der Rückstand mittels Platinspatels vom Filter entnommen und sogleich auf Thonstücke behufs Absaugung gegeben, um alsdann in noch feuchtem Zustande in derselben Menge Flüssigkeit mit Abzug von 10 Procent unvermeidlichem Filterverlust gelöst zu werden. Selbstverständlich hätten wir zur Lösung dieses geringen Niederschlages eben so gut nur ein Zehntel der Flüssigkeitsmenge anwenden, und so eine 10fache Concentration gegenüber der Ausgangsmolke erreichen können. Indessen da es bei diesem Versuche darauf ankam, die völlig quantitative Ausbeute bei diesen chemischen Manipulationen zu demonstriren, so wurde wiederum dieselbe Flüssigkeitsmenge zur Lösung ver-

wendet. Dass dies Ziel vollkommen erreicht wurde, geht aus dem Thierversuch hervor: 0·125 der Ausgangsmolke neutralisirten bei Meerschweinchen 0·9 Diphtheriegift und 0·125^{ccm} der Lösung des Niederschlages hatten dasselbe Resultat.

Diese vereinfachte Methode ist demnach für die Concentrirung der Diphtherieantitoxine aus der Milch, sofern diese bereits von vornherein durch den Immunisirungsprocess einen relativ hohen Wirkungswerth besitzt, sehr zu empfehlen.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber die Gewinnung der Diphtherie-Antitoxine aus Blutserum und Milch immunisirter Thiere.[1]

Von

Prof. **P. Ehrlich** und Dr. **A. Wassermann.**

In Verfolgung der Thatsache, dass in die Milch künstlich immunisirter Thiere die betreffenden specifischen Schutz- und Heilkörper in erheblicher Quantität übergehen, wie dies bei Ricin, Abrin, Tetanus und sofort bewiesen wurde, haben wir es für nothwendig erachtet, zur Zeit unsere Hauptthätigkeit dem Studium der künstlichen Immunität bei Diphtherie zuzuwenden, also der Krankheit, bei welcher nach den Untersuchungen Behring's die Aussichten auf einen Heilerfolg am günstigsten gelegen sind. Wir haben auch diese Untersuchungen, wie die früheren in dieser Beziehung, die von Ehrlich in Gemeinschaft mit Brieger über Tetanus gemacht wurden, an Ziegen durchgeführt. Gerade diese Thierspecies ist nach unseren Erfahrungen besonders geeignet, selbst wenn wir von der Milchproduction absehen, für die verschiedenartigsten Immunisirungsversuche im Laboratorium, insofern als diese Thiere einerseits sehr empfänglich für die meisten Bakteriengifte sind und andererseits eine grosse Widerstandsfähigkeit besitzen, die sie selbst sehr starke Immunisirungseingriffe überstehen lässt. Am geeignetsten erwiesen sich im Verlaufe der Untersuchungen die Thiere einer bestimmten Rasse, die dadurch ausgezeichnet ist, dass die betreffenden Ziegen hornlos sind. Dieselben sind bei den Züchtern unter der Bezeichnung Schafziege bekannt.

Wir begannen unsere Versuche im Verlaufe des Sommers 1892 an einer Ziege und konnten schon bei diesem ersten Versuche feststellen,

[1] Eingegangen am 26. Juni 1894.

erstens: dass die Ziegen relativ leicht gegen Diphtherie geschützt werden können, zweitens: dass die specifischen Schutz- und Heilstoffe der Diphtherie in die Milch übergehen und dass drittens mit der Steigerung der Immunität auch die Schutzkraft der Milch wächst. Auf Grund dieser vorläufigen Resultate haben wir seit Februar 1893 eine Anzahl von Ziegen gegen Diphtherie immunisirt.

Wir gingen in der Art vor, dass wir Anfangs abgetödtete Culturen und im Fortschritte der Immunisirung Culturen von immer steigendem Alter, anfangend von 3 tägigen, endigend bei 40 tägigen Bouilloncultureu, zuführten. — Wir überzeugten uns indessen bei diesem Vorgehen sehr bald, dass bei dem zunehmenden Alter der Bouilloncultureu nicht etwa die lebenden Bakterien das die Steigerung der Immunität verursachende Moment seien, sondern vielmehr der mit dem Alter der Culturen zunehmende Giftgehalt derselben. — In Folge dessen haben wir seit Jahresfrist das Immunisiren mittels lebender Culturen, das stets mit Unbequemlichkeiten und gewissen Zufälligkeiten verknüpft ist, aufgegeben, und betreiben die Hochtreibung ausschliesslich mit möglichst starkem constantem keimfreiem Diphtheriegift, ganz im Sinne der früher von Ehrlich für Ricin festgestellten Principien. Die Virulenz unserer zu den Versuchen benutzten Diphtheriecultur war eine sehr hochgradige, wie aus der beifolgenden Tabelle hervorgeht.

Tabelle I.

Gewicht des Meerschw. grm	Datum der Infection	Dosis	Erfolg	Datum
450	12./IX. 92	0·2	†	13./IX. Abends
470	12./IX.	0·15	†	13./IX. „
390	2./XII.	0·1	†	4./XII.
400	7./XII.	0·03	†	8./XII. Abends
370	7./XII.	0·05	†	9./XII.
380	7./XII.	0·04	†	9./XII.
380	2./XII.	0·1	†	4./XII. Morgens
350	9./XII. Abd. 5½ Uhr	0·05	†	12./XII. Abends
295	13./XII. Mitt. 12 Uhr	0·1	†	14./XII. Nachmittags
285	13./XII.	0·08	†	14./XII. „
250	15./XII. 12 Uhr	0·04	†	17./XII.
320	15./XII.	0·03	†	19./XII.
290	15./XII.	0·02	†	26./XII.[1]
325	30./XII.	0·05	†	1./I. 93.
380	30./XII.	0·02	†	4./I.

[1] Die Infiltration war sehr gross und hart geworden.

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Gewicht des Meerschw. grm	Datum der Infection	Dosis	Erfolg	Datum
285	1./I. 93.	0·02	†	5./I. 1893
225	31./XII.	0·02	†	3./I.
285	31./XII.	0·02	†	6./I.
320	4./I. Abends 5 Uhr	0·02	†	9./I.
430	10./I. Abends 5 Uhr	0·03	†	12./I.
330	10./I.	0·015	†	15./I.
255	10./I.	0·015	†	14./I.
225	10./I.	0·01	†	17./I.
280	13./I.	0·01	†	17./I.
320	18./I.	0·02	†	20./I.
295	18./I.	0·01	†	22./I.
600	4./II.	0·0075	†	10./II.
540	4./II.	0·005	schwerkrank erholt sich	[1]
560	4./II.	0·0033	†	10./II.
415	10./II.	0·0025	†	18./II.
290	14./II.	0·002	schwerkrank bleibt a. Leben	
285	14./II.	0·001	†	22./II.

Ein allgemein gültiges Schema für die Hochtreibung der Immunität lässt sich nach unseren Erfahrungen nicht geben und müssen wir uns daher beschränken, die Principien im Grossen hier klarzulegen.

Bei der einen Form der progressiven Immunisirung verabreicht man häufig, alle zwei bis drei Tage, langsam wachsende Dosen, die nur geringe Reactionen hervorrufen und erreicht so ein mehr allmähliches continuirliches Ansteigen der Immunitätshöhe. Der zweite Modus, die Immunisirung durch einzelne Schläge, beruht darauf, dass man in grösseren Intervallen grosse Dosen verabfolgt, die so bemessen sein müssen, dass sie eine starke Reaction des gesammten Organismus hervorrufen. Diese Methode lehnt sich an die Beobachtung an, die Ehrlich in Gemeinschaft mit Brieger bei seinen Untersuchungen über die Immunität von Ziegen gegen Tetanus angestellt hat und die sich mit den unabhängig davon von Behring und Knorr an Pferden erhaltenen Resultaten decken. Aus der damals von Brieger und Ehrlich gegebenen Immunitätscurve geht hervor, dass nach Einverleibung grosser Mengen giftiger Tetanusculturen der Schutzwerth der Milch in den ersten Tagen stark sinkt, um

[1] Das Thier bekam eine mächtige Infiltration der rechten Seite, die zum Theil ulcerirte, es magerte stark ab, blieb jedoch am Leben.

dann allmählich wieder bis zum 17. Tage anzusteigen und sich darnach endgültig auf eine mittlere Höhe einzustellen, welche die vor der Injection bestandene weit übertrifft. Ueber die grössere Zweckmässigkeit der einen oder der anderen Methode kann man verschiedener Ansicht sein. Wir haben zur Hochsteigerung im letzten Stadium die zweite Methode bevorzugt, die allerdings nicht ohne Gefahren für das Versuchsmaterial ist und eine ganz besondere Uebung und Sorgfalt erfordert.

Nicht die absolute Höhe der Dosis, sondern nur die Art der erzielten Reaction entscheidet bei dieser Methode für das weitere Vorgehen. Bestimmend für die Beurtheilung der Reaction war bei unseren Versuchen neben der Fieberwirkung insbesondere die Art der localen Reaction, die bald kaum bemerkbar war, bald zu umschriebenen, schnell verschwindenden Anschwellungen, gelegentlich aber auch zu ausgedehnten diffusen, wochenlang anhaltenden Infiltrationen führte. Die Gewichtsverhältnisse der Thiere, auf welche Behring mit grossem Recht einen Hauptnachdruck legt, konnten leider bei unseren Versuchen aus äusseren Gründen nicht in ausreichender Weise verfolgt werden. Dagegen haben wir nie unterlassen, vor jeder grösseren Injection uns über den Schutzwerth der Milch, das eventuelle An- oder Abschwellen desselben, zu orientiren. Wir haben zu diesem Behufe eine absolut genaue und sehr schnelle Bestimmung der Antikörper ausgearbeitet, die schon nach 24 Stunden, spätestens aber nach 48 Stunden ein zuverlässiges Resultat giebt. Indem wir uns die theoretische Begründung der Methode und deren Einzelheiten auf später ersparen, wollen wir hier nur in Kürze die Principien auseinandersetzen.

Alle quantitativen Bestimmungen in der Immunität beruhen darauf, dass durch das Zusammenwirken von Antikörper und Gift ein für den Organismus ungiftiges Product resultirt und dass, wie bei Tetanus von Behring und Ehrlich bewiesen worden ist, dabei zwischen Gift und dem zur Entgiftung nothwendigen Antikörper Beziehungen der einfachen Proportionalität bestehen. Dieser Nachweis erfolgt in der Art, dass man den Thieren zunächst eine bestimmte Menge Antikorper einverleibt und dann nach erfolgter Resorption, d. h. mindestens erst nach Verlauf von 6—24 Stunden wechselnde Mengen Gift zuführt. Es erfolgt also bei diesem Verfahren die Balancirung beider Stoffe innerhalb des Organismus. Nun ist es aber schon seit den ersten Versuchen von Behring und Kitasato bekannt, dass auch beide Substanzen, im Reagensglase gemischt, einander neutralisiren. Wir haben uns davon überzeugt, dass diese Neutralisirung sofort beim Zusammenmischen beider Flüssigkeiten ohne Zeitverlust entsteht und dass auch im Reagensglase die Gesetze der Proportionalität unter gewissen Vorsichtsmassregeln, nämlich der Verwendung der mindestens fünf- bis zehnfachen tödtlichen Dosis des Giftes, volle

Gültigkeit haben. Allerdings stellte sich hier heraus, dass beim Mischen im Reagensglase der Antikörper eine vielfach höhere Wirksamkeit gegenüber dem Gift entfaltet, als wenn man die Balancirung im Organismus vornimmt. Wir lassen, um die hierbei obwaltenden Verhältnisse übersichtlich zu machen, eine kleine Versuchstabelle folgen.

Tabelle II.

A. Neutralisirung von Gift und Antikörper ausserhalb des Organismus.

Thier	Gewicht grm	Datum	Mischungsverhältnisse	Erfolg
Meerschw.	410	30./IX. 93	0·005 Serum von Ziege IV zu 0·5 Gift aq.	Infiltration mit Ausgang in Nekrose und Heilung
„	390	„	0·006 Serum von Ziege IV zu 0·5 Gift aq.	glatt, munter
„	340	„	0·0075 Serum von Ziege IV zu 0·5 Gift aq.	desgl.
„	310	„	0·01 Serum von Ziege IV zu 0·5 Gift aq.	desgl.
„	300	„	0·015 Serum von Ziege IV zu 0·5 Gift aq.	desgl.

B. Neutralisirung von Gift und Antikörper innerhalb des Organismus. Der Antikörper wurde 6 Stunden vor der Einverleibung des Giftes gegeben.

Thier	Gewicht grm	Datum	Mengen von Antikörper und Gift	Erfolg
Meerschw.	390	11./XI. 93	0·012 Serum von Ziege IV, 6 Stunden später 0·85 Gift egal.	† nach 3 Tagen
„	360	„	0·018 Serum von Ziege IV, 6 Stunden später 0·85 Gift egal.	† nach 5 Tagen
„	350	„	0·024 Serum von Ziege IV, 6 Stunden später 0·85 Gift egal.	ausgedehnte Infiltration, Nekrose, Heilung
„	340	„	0·03 Serum von Ziege IV, 6 Stunden später 0·85 Gift egal.	Infiltration, Nekrose, Heilung
„	340	„	0·04 Serum von Ziege IV, 6 Stunden später 0·85 Gift egal.	schwaches Infiltrat mit Ausgang in Heilung

Tabelle II. (Fortsetzung.)

Thier	Gewicht grm	Datum	Mengen von Antikörper und Gift	Erfolg
Meerschw.	320	11./XI. 93	0·05 Serum von Ziege IV, 6 Stunden später 0·85 Gift egal.	hartes, kleines Infiltrat
„	320	„	0·06 Serum von Ziege IV, 6 Stunden später 0·85 Gift egal.	kleines Infiltrat
„	315	„	0·08 Serum von Ziege IV, 6 Stunden später 0·85 Gift egal.	glatt, munter

Wie aus der vorstehenden Tabelle zu ersehen ist, wird durch 6 mg eines Serums im Reagensglase 0·5 eines Giftes aq. neutralisirt, so dass beim Thiere nicht die geringste Schädigung localen oder allgemeinen Charakters eintritt. Alle Thiere, bei denen weniger Antikörper gegeben wurden, sind gestorben.

In den Versuchen der Tabelle *B*, bei welchen zuerst der Antikörper und 6 Stunden später das Gift injicirt wurde, die gegenseitige Einwirkung also im Thierkörper erfolgte, bedurfte es bedeutend höherer Dosen Antikörper. Wir hatten zu der zweiten Versuchsreihe aus äusseren Gründen eine andere Giftsorte benutzen müssen, von der 0·85 ccm genau der Wirksamkeit von 0·5 ccm des ersten entsprachen, so dass sich hieraus die Anwendung der verschiedenen Giftmenge in der Tabelle B erklärt. Das Serum war mit Glycerin conservirt und hatte seinen Wirkungswerth quantitativ behalten. Wie nun aus den Zahlen der Tabellen hervorgeht, bedurfte es beim Mischen im Reagensglase 0·006, dagegen bei der Neutralisirung im Thiere 0.08, also der ca. 13 bis 14 fachen Menge, um jeden Einfluss des Giftes zu verhindern. Dagegen stellt sich das Verhältniss des zwar noch krank machenden, aber den Tod verhindernden Factors günstiger, indem hierzu bei directer Mischung 0.005, bei zeitlich getrennter Injection in das Thier 0·024, also nur das fünffache nöthig ist. Da indessen, wie zu ersehen ist, dieses Bereich sich über weite Grenzen, von 0·024 bis 0·06 erstreckt, so haben wir, und es empfiehlt sich dies überhaupt zur Bestimmung der Wirksamkeit, nicht die lebensrettende, sondern die absolut alles Gift neutralisirende Menge als Grenzwerth genommen.

Die zeitlichen Verhältnisse, die bei der Verabfolgung von zu geringen Mengen Antikörper im Verhältniss zum Gift bis zum Eintritt des Todes bestehen, sind indessen sehr häufig scheinbar ganz überraschend und mit den gegebenen Mengen nicht übereinstimmend, d. h. es kommt sehr häufig

vor, dass ein Thier, das mehr Antikörper zum Gift erhalten hat als ein zweites, früher stirbt als das andere. Wir geben zur Illustrirung dessen hier eine kurze Uebersicht über einen Versuch, der dies zeigen wird.

Tabelle III.

Meerschweinchen I, 330 grm.

24. October	0·006 Serum : 0·8 Gift. egal.		
25.	„	glatt	330 grm,
26.	„	„	330 „
27.	„	„	330 „
28.	„	„	350 „
29.	„	„	350 „
30.	„	„	340 „
31.	„	„	360 „
1. Novbr.	„	. . . . .	365 „
2.	„	„	360 „
3.	„	„	345 „
4.	„	„	350 „
5.	„	„	350 „
6.	„	„	350 „
7.	„	„	355 „
8.	„	„	360 „
9.	„	„	350 „
10.	„	„	345 „
11.	„	„	350 „
12.	„	„	345 „

Aus dem Versuch entlassen.

Meerschweinchen II, 400 grm.

24. October	0·006 Serum : 1·0 Gift.		
25.	„	glatt	380 grm,
26.	„	„	350 „
27.	„	„	350 „
28.	„	„	350 „
29.	„	„	325 „
30.	„	„ und schlaff .	300 „
31.	„	„ „ „ .	290 „
1. November †			

Meerschweinchen III, 360 grm.

24. October	0·006 Serum : 1·1 Gift.		
25.	„	glatt	350 grm,
26.	„	„	340 „
27.	„	„	335 „
28.	„	„	330 „
29.	„	glatt	325 grm,
30.	„	„	305 „
31.	„	„	295 „
1. Novbr.	„	. . . . .	290 „
2.	„	„	285 „
3.	„	„	280 „
4.	„	„	280 „
5.	„	„	265 „
6.	„	„	255 „
7.	„	„	250 „
8.	„	†	

Meerschweinchen IV, 350 grm.

24 October	0·006 Serum : 1·2 Gift.		
25.	„	infiltrirt	330 grm,
26.	„	„	310 „
27.	„	„	290 „
28.	„	„	285 „
29.	„	Infiltration härter	275 „
30.	„	„ „	270 „
31.	„	„ „	270 „
1. Novbr.	Nekrose		275 „
2.	„	„	270 „
3.	„	„	270 „
4.	„	matt	270 „
5.	„	„	280 „
6.	„	Nekrose demarkirt	275 „
7.	„	„ „	260 „
8.	„	matt	240 „
9.	„	„	245 „
10.	„	„	225 „
11.	„	dyspnoisch	220 „
12.	„	†.	

Meerschweinchen V, 340 grm.

24. October	0·006 Serum : 1·6 Gift.		
25.	„	glatt	320 grm,
26.	„	†.	

Wie aus dem vorstehenden Versuchsprotocoll hervorgeht, haben wir in dieser Experimentalreihe eine gleich bleibende Menge Antikörper, nämlich 6 mg Serum, dagegen wechselnde Multipla Giftes gegeben. Wir sehen nun in dem zeitlichen Ablauf des Versuches einen Knick, der die eigenthümliche Erscheinung repräsentirt, dass bei genauestem dosimetrischen Abtasten höhere Dosen Gift unter den gleich zu erläuternden Umständen später den Tod herbeiführen als die vorhergehenden kleineren. Entsprechende Beobachtungen haben wir sehr oft in der gleichen Weise gemacht und in allen diesen Fällen als den für diesen Umstand massgebenden Factor die nach der Injection auftretende locale Infiltration an der Impfstelle aufgefunden. Dieselbe fehlt entweder bei einem Theile der Thiere in solchen Fällen ganz, oder sie ist sehr stark und indurirt. Unsere Erklärung für diese Thatsache ist die folgende: Bei den tödtlichen Anfangsdosen in dem Versuche 1·0 und 1·1 ccm Gift ist der wirksame Giftüberschuss über den Antikörper ein so geringer, dass er glatt, ohne jedes Zeichen der localen Action zur Resorption gelangt und so seine Störung auf den allgemeinen Organismus entfaltet, die sich in subacuter progressiver Abmagerung kennzeichnet. Ist der Giftüberschuss ein grösserer, so treten am Orte der Injection die bekannten Oedeme, weiterhin Schwarten auf, die offenbar die Resorption des Giftes ungünstig beeinflussen und durch locale Retentionen auf diese Weise die allgemeine Wirkung zu einer verzögerten machen, wie dies bei 1·2 Gift im Versuch der Fall ist. Dies kommt indessen bei der weiteren Steigerung der Giftdosis nicht mehr in Betracht. Es kommen nun trotz des localen Infiltrates immerhin noch genügende Giftmengen zur Resorption, um einen raschen Tod herbeizuführen. Bei noch weiterer Zufuhr von Gift fällt dann wieder die locale Wirkung vollkommen aus. Derartige Thiere, die bei der Obduction stets ausgedehnte Hämorrhagieen zeigen, siud am nächsten Tage bereits schlaff, ohne indessen die geringste Infiltration zu zeigen. Wir sind geneigt, das Fehlen derselben, in diesem Falle der schwersten Vergiftung, auf eine directe Lähmung der beim Entstehen einer localen Entzündung mitwirkenden Factoren zu beziehen. Für eine schnelle Beurtheilung des Ausganges einer Immunitätsprüfung in den ersten beiden Tagen ist es nothwendig, sich dies Verhältniss immer gegenwärtig zu halten und zu beachten, dass die fehlende locale Infiltration dreierlei Bedeutung haben kann. Erstens: Vollkommene Neutralisirung des Giftes. Zweitens: Eine schwere chronisch verlaufende Vergiftung und endlich acute schwerste Intoxication. Das indurative Stadium stellt also nur einen Uebergang zwischen den beiden letzten Formen dar.

Was die praktische Ausführung der Methode anbetrifft, so benutzt man am besten ein schon länger conservirtes und auf seine Constanz

geprüftes Testgift, das wir wie Behring, aus alten Bouilloncultureu, die wir bis zu einem Gehalt von $^1/_2$ Procent mit Phenol versetzen, darstellen. Für unsere jetzigen Versuche dient ein Gift, von dem 0.1 genügen, um ein Meerschweinchen von 500 grm Gewicht sicher acut zu tödten.

Wir gehen nun in der Weise vor, dass wir das zehnfache Multiplum der absolut tödtlichen Dosis und zwar von dem jetzigen Diphtheriegift 0·9 nehmen und dazu die auf antitoxische Kraft zu prüfenden Substanzen bezw. Flüssigkeiten in abgestuften Mengenverhältnissen, z. B. 0·4, 0·3, 0·2 u. s. w. zumischen. Die Mischungen, deren Volumina wir der Gleichmässigkeit halber durch Zusatz von steriler physiologischer Kochsalzlösung gewöhnlich auf 4 ccm bringen, werden sofort den Versuchsthieren in der betreffenden Reihenfolge injicirt. Schon am nächsten Tage lässt sich dann, wenn die Abstufungen richtig bemessen waren, aus der An- oder Abwesenheit localer Infiltration, sowie mit Berücksichtigung des etwaigen veränderten Körpergewichtes der Versuchsthiere ein annäherndes, am zweiten Tage ein definitives Urtheil gewinnen. Je nach dem Grade des Antikörpergehaltes schwanken die zur Neutralisirung der Giftmengen nöthigen Volumina. Während z. B. im Beginne der Immunisirung 5 ccm Milch noch nicht zur Neutralisirung ausreichten, genügten später 0·1 ccm, also $^1/_{50}$, vom Serum natürlich entsprechend weniger, nämlich 0·0025. Wir können dafür einstehen, dass diese Methode auch im weitesten Spielraum stets absolut zuverlässige Prüfungsresultate liefert. Sehr beweisend waren in dieser Richtung insbesondere die mit der Milch angestellten Concentrationsversuche, insofern als hier die festen hundert- und mehrfach concentrirten Körper genau die Wirkungswerthe zeigten, die sie nach der theoretischen Berechnung des Ausgangsmateriales angeben mussten. Es gereicht uns zu besonderer Genugthuung, dass ein in der Frage der Diphtherie so massgebender Forscher, wie Prof. Behring, nach eingehenden Untersuchungen diese Methode der Prüfung ebenfalls acceptirt hat.

Wir haben nach den oben auseinandergesetzten Principien eine Anzahl von Ziegen gegen Diphtherie immunisirt und sind dabei zu Resultaten gelangt, die uns diese Thiere als besonders geeignet erscheinen lassen.

Es ist selbstverständlich, dass die Frage der Verwerthbarkeit der Milch, sei es für Zwecke der Immunisirung, sei es für therapeutische Anwendung abhängig ist von dem Gehalt an Antitoxinen, und dass man wirklichen Vortheil nur dann wird haben können, wenn man über höchstimmune Thiere verfügt. Denn die Milch ist als ein Product des Blutes erheblich schwächer als dieses. Wir haben von Anfang an bei Tetanus und Diphtherie das Verhältniss von Blut und Milch bestimmt und ge-

funden, dass der Factor bei beiden Krankheiten je nach den Umständen optimal Blut zu Milch wie 1:15, gewöhnlich 1:20, bisweilen 1:30 beträgt. Dieses Verhältniss hat natürlich nur für die von uns untersuchten genauer geprüften Krankheitszustände Geltung. Bei Typhus z. B. stellt sich dasselbe nach den Untersuchungen von F. Klemperer wesentlich anders, indem hier das Verhältniss sich 3—4 mal günstiger stellt. Wenn also auch nach dem Vorstehenden der Gehalt der Milch an Antitoxinen beträchtlich schwächer ist als der des Blutes, so kommt dagegen die immerwährende tägliche Ausscheidung einer grossen Menge antitoxinhaltiger Flüssigkeit in Betracht. Eine einfache Berechnung zeigt, wie ergiebig diese Quelle ist. Mittlere Ziegen liefern längere Zeit pro die einen Liter Milch, mithin pro Monat 30 Liter. Es entspricht dies also bei dem obigen Verhältniss $1^1/_2$ Liter Blut, einer Menge, die erheblich grösser ist, als einem derartigen Thiere in dieser Zeit entzogen werden könnte.

Andererseits geht aus diesem Factor hervor, dass eine Verwerthung der Milch in grösserem Maassstabe nur dann erfolgen kann, wenn sehr hohe Immunitätsgrade bei den Thieren erreicht sind. Nimmt man als Maassstab die von Behring und Ehrlich als einfache Normalantitoxinlösung empirisch festgestellte Concentration, so muss man, um Milch wirklich praktisch am Menschen verwerthen zu können, mindestens die Anforderung stellen, dass der Wirkungswerth derselben so beschaffen ist, dass entweder direct oder durch ganz einfache Concentrationen leicht injicirbare Lösungen entstehen, die ein mehrfaches Multiplum des obigen Maassstabes darstellen.

Was die von uns bis jetzt in der Milch erreichte absolute Höhe anbetrifft, so sind wir bei einer Reihe von Thieren schon bereits August 1893 bis $^1/_3$—$^1/_2$ bei zweien über einfach Normalantitoxinwerth gelangt. Es sind dies Werthe, die bei Anwendung einer Concentrationsmethode mit Leichtigkeit die Antitoxine in solcher Menge gewinnen lassen, dass ihre Benutzung für praktische Zwecke möglich ist.

Das Blutserum dieser Thiere besitzt einen sehr hohen Wirkungswerth, wie aus der nebenstehenden Tabelle IV hervorgeht.

Ausserdem haben wir seit längerer Zeit eine Kuh immunisirt, und zwar bis zu dem Grade, dass 0·1 ccm der Milch gegen 0.9 Gift schützt. Die Erreichung dieses Zieles war nur möglich durch das weitgehende Entgegenkommen des Herrn Professor Dickerhoff, der uns in ungemein liebenswürdiger Weise die Räumlichkeiten der medicinischen Klinik in der Königlichen thierärztlichen Hochschule dahier zur Verfügung stellte.

Ganz besonders verpflichtet fühlen wir uns an dieser Stelle weiterhin Herrn Schaumkell, dem Repetitor der Klinik in der Königlichen thierärztlichen Hochschule, gegenüber, der in ausserordentlich liebenswürdiger

Weise und mit nie erlahmender Bereitwilligkeit die thierärztliche Ueberwachung unserer gesammten Versuchsthiere, sowie die nöthigen Eingriffe übernommen hatte, und damit wichtigen Antheil an dem Gelingen unserer Versuche hat. Beiden Herren sei an dieser Stelle unser wärmster Dank ausgedrückt.

Tabelle IV. **Ziege IV.**

Molkenprüfung

vom 12. Januar 1894.

Meerschweinchen 250 grm.

13. Januar 0·1 Molke : Gift egal. 0·9 (einfach normal).

14.	„	glatt	250 grm,
15.	„	„	235 „
16.	„	„	245 „
17.	„	„	250 „
18.	„	„	240 „
20.	„	„	240 „
28.	„	„	240 „

Meerschweinchen 250 grm.

13. Januar 0·075 Molke : Gift egal. 0·9 ($1^1/_4$ normal).

14.	„	gering infiltrirt . .	255 grm,
15.	„	stärker infiltrirt . .	240 „
16.	„	„ „ . .	240 „
17.	„	wird härter . . .	240 „
18.	„	status idem . . .	255 „
22.	„	beginnende Nekrose	270 „
24.	„	granulirt	265 „
28.	„	geheilt	290 „

Meerschweinchen 260 grm.

13. Januar 0·05 Molke : Gift egal. 0·9 (zweifach Normalwerth).

14.	Januar	gering infiltrirt .	260 grm,
15.	„	ziemlich infiltrirt .	240 „
16.	„	regressiv	230 „
17.	„	Infiltr. strangförmig	230 „
22.	„	regress., Enthaarung	240 „
28.	„	Enthaarung, munter	245 „
1.	Februar	munter	255 „

Serumprüfung

vom 12. Januar 1894.

Meerschweinchen 340 grm.

13. Januar 0·002 Serum : Gift egal. 0·9 (50fach Normalserum).

14.	Januar	glatt	330 grm,
15.	„	„	330 „
16.	„	„	330 „
17.	„	„	370 „
22.	„	„	365 „
26.	„	„	365 „
28.	„	„	380 „

Meerschweinchen 350 grm.

13. Januar 0·0015 Serum : Gift eg. 0·9 (über 60fach normal).

14.	Januar	ganz gering infiltrirt	325 grm,
15.	„	desgl.	330 „
16.	„	desgl.	335 „
17.	„	desgl.	335 „
22.	„	glatt	330 „
26.	„	munter	350 „
30.	„	„	360 „

Meerschweinchen 310 grm.

18. Januar 0·001 Serum : Gift egal. 0·9 (100fach normal),

19.	Jan.	starkes, weiches Oedem	300 grm,
20.	„	progressiv	290 „
21.	„	†.	

Mit den höchstgradigen unserer Serumsorten haben wir in Uebereinstimmung mit Prof. Behring an verschiedenen Berliner Krankenhäusern praktische Versuche über die Heilung der Diphtherie bei Kindern anstellen lassen. Wir sagen auch an dieser Stelle den Herren Krankenhausdirectoren, sowie ihren Herren Assistenten, welche die Behandlung übernommen hatten, unseren besten Dank. Die betreffenden Krankengeschichten hat Herr Dr. Kossel gesammelt und hat derselbe über die mit dem Mittel erreichten Heilresultate in dieser Zeitschrift bereits berichtet.

Einige Beobachtungen über das Verdampfen von Quecksilber in den Wohnräumen.

Von

Prof. **K. A. H. Mörner**
in Stockholm.

Als Sublimatlösung zur Desinfection von Wohnräumen angewandt zu werden begann, wurde von mehreren Seiten die Befürchtung laut, dass das Sublimat sich verflüchtigen und Vergiftungsfälle mitsichbringen könne.

Dergleichen Uebelstände wurden jedoch nicht wahrgenommen, wenn die Zimmer nach stattgefundener Desinfection vermittelst Sublimatlösung wieder in Benutzung genommen wurden.

Dass man keinen Grund habe, das Abdampfen unveränderten Sublimats zu befürchten, geht aus den von J. Sjöqvist[1] gemachten Versuchen hervor, bei welchen die Flüchtigkeit des Sublimats in Bezug auf die vorliegenden Fragen eingehend geprüft wurde, wobei es sich herausstellte, dass unzersetztes Sublimat sich bei der innerhalb der Wohnungen in Frage kommenden Temperatur nicht verflüchtigen könne. Untersuchungen des Urins von Personen, welche solche Zimmer bewohnten, die einer Desinfection durch Sublimat unterzogen worden waren, bewiesen gleichfalls, dass Quecksilber sich höchstens spurenweise vorfand und somit in der Zeit kurz (ein paar Monate) nach der Desinfection gar nicht oder nur in belangloser Menge aufgenommen worden war. In einem Falle, wo die Untersuchung ein Jahr nach der Desinfection stattfand, wurde kein Quecksilber im Urin vorgefunden.

[1] *Hygiea.* Bd. LIV. S. 351.

Eine Frage, die im nämlichen Aufsatze berührt, aber nicht beantwortet worden ist, ist die, ob das Sublimat nach und nach in metallisches Quecksilber reducirt und alsdann in dieser Form sich verflüchtigen könne. Das metallische Quecksilber verdunstet nämlich bereits bei gewöhnlicher Temperatur, und reichliche Erfahrungen beweisen die Giftigkeit dieser Dämpfe.

Eine Bildung von metallischem Quecksilber ist keineswegs undenkbar. Zwar ist das Sublimat in trockener Form sehr beständig. Andererseits wird eine Wasserlösung desselben schon bei Einwirkung des Lichtes zersetzt unter Ausscheidung von Chlorür, welches seinerseits noch unbeständiger als das Chlorid ist. Das Vorhandensein organischer Stoffe, wie z. B. in den Tapeten, erleichtert sicherlich die Reduction des Sublimates. Noch leichter muss eine Reduction zu metallischem Quecksilber stattfinden können, wenn die Sublimatlösung mit dem Kalk des Mörtels in Berührung kommt, oder wenn man, wie vorgeschlagen worden ist, die Wände mit Sodalösung befeuchtet. Das hierdurch gebildete Oxyd oder Oxychlorid ist, wie bekannt, leichter zersetzbar, als das Chlorid.

Um herauszufinden, ob etwas metallisches Quecksilber von einer Tapete ausdünsten könne, die mit Sublimat getränkt worden war, wurde eine Probe einer solchen Tapete aus einem Zimmer genommen, das vor zwei und einem halben Jahre durch Bespritzung mit Sublimat (1 : 3000), ohne nachfolgendes Abtrocknen der Wände des Zimmers, desinficirt war. Eine Probe der Tapete wurde aus dem untersten Theile derselben etwa bis zu 3 Fuss über dem Rande geschnitten. Dergleichen Proben wurden auch von einer Aussenwand, die wenig dem Lichte ausgesetzt gewesen war, genommen; an einem Theile dieser Tapetenproben konnten deutliche Spuren von Feuchtigkeit der Wand wahrgenommen werden. Weiter wurden Proben von der Binnenwand genommen, die dem Lichte mehr ausgesetzt war und wo keine Zeichen von Feuchtigkeit an der Wand wahrgenommen werden konnten. In dem mit schwacher Salzsäure bereiteten Auszug der Tapete konnte vermittelst der Lamettaprobe reichlich Quecksilber nachgewiesen werden.

Von diesen Tapetenproben wurden Scheiben geschnitten, die abwechselnd mit Blattgold, zwischen reines Filtrirpapier eingeschlagen, in ein mit dichtem Verschlusse versehenes Glasgefäss hineingelegt wurden. Die Goldblättchen kamen nie in unmittelbare Berührung mit den Tapeten und wurden nie von Staub derselben getroffen, weshalb das Quecksilber, welches sich während des Versuches in den Goldblättchen sammelte, sich in der Luft als Quecksilberdämpfe befunden haben muss.

Zur Controlirung der Goldblättchen wurde $^1/_4$ bis $^1/_5$ von einem jeden derselben, bevor es in Anwendung genommen wurde, abgeschnitten, und

diese Proben in eine dünnwandige Glasröhre gebracht, welche an einem Ende hin zu einer schmalen Röhre verlängert war, die ungefähr 1 mm im Durchmesser und ein paar Decimeter Länge hatte. Das andere Ende der Röhre wurde hinter der Blattgoldprobe zusammengeschmolzen, welche darnach stark erwärmt wurde, bis das Glas rings um die Blattgoldprobe gut zusammengeschmolzen war, so dass etwa vorhandenes Quecksilber mit Gewissheit in den engeren Theil der Röhre getrieben wurde, welcher dann abgeschmolzen wurde. Da die Oberfläche der Goldblättchen oft durch organische Stoffe verunreinigt ist, so pflegt gewöhnlich eine grössere oder kleinere Menge theeriger Producte sich in der verengten Glasröhre abzusetzen, weshalb die mikroskopische Untersuchung der Quecksilberkugeln nicht unmittelbar vorgenommen werden konnte. Durch allmähliches und vorsichtiges Zusammenschmelzen der verengten Glasröhre bis zu nur $^1/_2$ Decimeter Länge, gelang es mir oft, die organischen Stoffe gänzlich zu verkohlen und dadurch unschädlich zu machen. Wo das nicht glückte, wurden einige Körnchen reiner, wasserfreier Soda in den offenen Theil der Glasröhre eingeführt, welche die Glasröhre locker ausfüllten. Eine andere, etwas weitere Glasröhre wurde über die erste geschoben, dieselbe darnach am zusammengeschmolzenen Ende wieder erhitzt, so dass das Quecksilber, insofern solches vorhanden war, in die weitere Glasröhre getrieben wurde, nachdem es die Soda passirt hatte. Auf solche Weise war es möglich, die organischen Stoffe unschädlich zu machen.[1]

Als Schlussprüfung auf das Vorhandensein von Quecksilber habe ich die Untersuchung vermittelst Mikroskop angewandt. Wenn die Röhre dünnwandig ist und die angegebene Weite (etwa 1 mm Durchmesser) besitzt, so ist es nicht schwer, selbst sehr kleine Quecksilberkügelchen an ihrer Form und an dem Lichtreflex, welchen sie bei guter Beleuchtung verbreiten, wahrzunehmen; letzterer verschwindet, wenn das Präparat beschattet wird.

Falls die Controlprobe mit den eingekauften Goldblättchen nicht ein ganz negatives oder nahezu völlig negatives Resultat ergiebt, so werden letztere weggeworfen.

Um die Untersuchung weiter zu controliren, wurden Parallelversuche angestellt (die beiden ersten Versuche ausgenommen), um dem Einwand zu begegnen, dass das in den mit den Tapeten ausgeführten Versuchen

[1] In den folgenden Untersuchungen habe ich auch in Abwesenheit organischer Stoffe als Controle dieses Verfahren angewandt, da nämlich die mikroskopische Untersuchung auf Quecksilber ein negatives Resultat ergab. Ich habe also die Versicherung gewonnen, dass kein Quecksilber in Form von Chlorverbindung sich in der Röhre befunden und der Beobachtung während des ersten Versuches entgangen sei.

vorgefundene Quecksilber nicht den Tapeten entstamme, sondern einer anderen Herkunft zuzuschreiben sei. Zu diesem Zwecke wurde von einem jeden, zur Tapetenprobe verwendeten Goldblatte ein Theil abgeschnitten und zwischen Blätter von demselben Filtrirpapier eingelegt, welches bei den Tapetenproben gebraucht worden war, und das Ganze in ein gut schliessendes Glasgefäss eingelegt, das zur Zeit des Versuches an der Seite des anderen Gefässes mit den Tapetproben stand.

Mit den oben bezeichneten Tapeten wurden vier Versuche gemacht.

Der eine Versuch wurde während der Dauer von vier Wochen mit Anwendung von 0·076^{qm} Tapete bei einer Temperatur von 37 bis 38° angestellt.

Die Prüfung der Goldblättchen beim Beginn des Versuches zeigte, dass dieselben frei von Quecksilber waren. Als der Versuch zu Ende war, fand man, dass sie eine bedeutende Menge Quecksilber aufgenommen hatten und bei der mikroskopischen Untersuchung wurden zahlreiche grosse Quecksilberkugeln gefunden.

Der zweite Versuch dauerte gleichfalls vier Wochen, aber bei gewöhnlicher Zimmertemperatur. Auch hierbei wurde 0·076^{qm} Tapete angewandt. Die Goldblättchen, die bei Beginn des Versuches kein Quecksilber enthielten, hatten während des Versuches eine beträchtliche Menge Quecksilber aufgenommen, wobei letztere jedoch geringer als beim erstgenannten Versuche war.

Beim dritten Versuche wurde 0·3^{qm} Tapete gebraucht, dabei auch die Tapetenstücke eingerechnet, die bei den beiden ersten Versuchen angewandt worden waren. Nach $3^1/_2$ monatlichem Verweilen in Zimmertemperatur enthielten die Goldblättchen eine reichliche Menge Quecksilber (bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich zahlreiche, sehr grosse Quecksilberkugeln). Die Goldblättchen waren Anfangs frei von Quecksilber. Bei einem Parallelversuche mit Filtrirpapier enthielten die Goldblättchen nur sehr kleine Spuren von Quecksilber.

Beim vierten Versuche wurden Tapeten von einer anderen, dem Lichte mehr ausgesetzt gewesenen Zimmerwand genommen. Von dieser Tapete wurde 0·24^{qm} gebraucht. Der Versuch wurde bei Zimmertemperatur binnen $1^1/_2$ Monat ausgeführt. Bei der Schlussprüfung ging ein grosser Theil der Probe verloren, doch wurde eine ziemlich grosse Menge Quecksilber erhalten. Die Goldblättchen enthielten von Anfang an gar kein Quecksilber. Der Parallelversuch ergab nur Spuren von Quecksilber in den Goldblättchen.

Das Resultat erwies sich also in sämmtlichen Versuchen als übereinstimmend, und es kann also kein Zweifel darüber obwalten, dass die untersuchten Tapeten Dämpfe von metallischem Quecksilber abgaben.

Das in Frage stehende Zimmer wurde nicht als Schlafzimmer gebraucht; tagsüber waren jedoch während längerer oder kürzerer Zeit sowohl Erwachsene als auch Kinder in demselben. Sowohl früher, als auch in der Zeit, wo diese Tapetenuntersuchungen vorgenommen wurden. wurde der Harn dieser Personen mittels der Lamettaprobe untersucht, Das Resultat war immer das gleiche: entweder wurde kein Quecksilber gefunden, oder, falls solches bisweilen nachgewiesen werden konnte, so waren es doch nur einzelne Kügelchen, also bloss Spuren von Quecksilber.

Die folgende Untersuchung der Tapeten wurde durch Veränderung im Wohlbefinden der Einwohner veranlasst. Ich theile die Beschreibung über diese Veränderung ganz so, wie sie mir mitgetheilt wurde, bloss mit einigen unwesentlichen Verkürzungen mit.

Die in Frage stehende Wohnung befindet sich in einem im Jahre 1886 neuerbauten Hause hier zu Stockholm. Deren erste Bewohner blieben daselbst ein Jahr lang. Das neben dem Schlafzimmer liegende Zimmer wurde von einem jungen Manne bewohnt, der früher bereits an Kopfschmerzen gelitten, welche sich jedoch während der Zeit, wo er dieses Zimmer bewohnte, vielleicht etwas verschlimmerten.

Im Herbst 1890 zog ein neuvermähltes Paar in die Wohnung. Das auf die Schlafstube folgende Zimmer wurde zu einem Arbeitszimmer der Frau eingerichtet, die den grössten Theil des Tages daselbst zubrachte. In kurzer Zeit wurde sie, die schon während der letzten Zeit vor ihrer Verheirathung nicht besonders stark gewesen war, äusserst nervös und schwach, befand sich schlecht, hatte fast unaufhörlich Kopfschmerzen, Uebelkeit und Erbrechen (besonders am Morgen), Schmerz im Rücken und ein „unerträgliches Angstgefühl, Unruhe und Beklemmung“. (Die Gravidität trat erst ein Jahr später, December 1891, ein.) Man argwöhnte demzufolge Gift im Zimmer, entfernte die verdächtigen Effecten; doch setzten sich die Symptome den ganzen Winter fort. Den Sommer 1891 brachte die Familie auf dem Lande zu (ebenso auch die Sommer 1892 und 1893). Im August 1892 wurde das erste Kind, ein Knabe, geboren. Das vorhergenannte Zimmer wurde nun als Kinderstube, auch als Schlafstube für die Wärterin eingerichtet. Diese, eine frische und starke Frau, begann in Kurzem an „Schwere im Kopf, Kopfschmerzen und Abgespanntheit“, woran sie früher nie gelitten, zu leiden. Sie bewohnte das Zimmer vom 1. October bis zum 15. December.

Während der ersten neun Wochen nährte die Mutter selbst das Kind, das in dieser Zeit 1675 ^{grm} im Gewichte zunahm. Die Ernährung war jedoch durch Rhagaden mit Schwierigkeiten verbunden. In den letzten zwei Wochen bemerkte man an der Milch ein gelbliches Aussehen und Milchstauung traf mehrmals ein.

Bei ungefähr sechswöchentlichem Alter traten beim Kinde Verdauungsstörungen und Erbrechen ein. Das Kind wurde sehr unruhig, schlief fortwährend schlecht, warf sich beim geringsten Geräusch heftig herum. Der zu Rathe gezogene Arzt liess den Verdacht hören, dass im Zimmer sich möglicher

Weise Gift befände. Fast alles (Tapeten, Bettzeug, Wagenfutter u. s. w.) wurde auf Arsenik untersucht, jedoch mit negativem Erfolge.

Ziemlich bald darauf erhielt das Kind im Gesichte und später an Armen und Beinen einen Ausschlag, welcher theils in trockener, theils in feuchter Form erschien und fast ein volles Jahr hindurch dauerte.

Während der zehnten Woche begann man mit künstlicher Nahrung. Das Erbrechen wurde nun ausserordentlich heftig, und der Knabe äusserst empfindlich und unruhig.

Ungeachtet der verschiedenen, versuchsweise angewandten Milchmischungen und Zusammensetzungen setzte sich das Erbrechen fort. Der Arzt, der ihn zu dieser Zeit behandelte, verwunderte sich darüber und äusserte denselben Verdacht wie der vorher gefragte, obgleich dessen Ausspruch ihm unbekannt geblieben war. Während der fünfzehnten Woche wurde eine Amme genommen. Das Erbrechen nahm nun nach und nach ab, doch blieb der Knabe noch immer sehr empfindlich und unruhig und konnte selten ruhig schlafen, bis die Familie im Sommer auf's Land zog, wo sich der Zustand deutlich besserte.

Der Knabe hat sich übrigens sehr gut entwickelt, ohne scrophulöse oder rhachitische Symptome.

Die Amme, die auch in dem vorhergenannten Zimmer schlief, klagte, dass „sie immer ein so sonderbares Gefühl im Kopfe habe, und sich des Morgens beim Erwachen so schwer und schlaff fühle".

Im Herbst 1893, bald nach der Heimkehr der Familie vom Lande, wurde das zweite Kind, ein Mädchen, geboren. Während der ersten Woche bewohnte das Kind mit seiner Amme ein anderes Zimmer und schlief da ruhig. Während der zweiten Woche brachten sie einige Nächte in der Kinderstube zu. Bei dieser Gelegenheit schlief das Kind unruhig und schrie. Die Amme, völlig unbekannt mit den obengenannten Vorgängen, richtete ihre Aufmerksamkeit auf des Kindes Unruhe, die dasselbe seit dem Aufenthalte in dieser Stube befallen hatte, und äusserte: „es müsse etwas in dieser Stube nicht ganz richtig sein".

Als der Gedanke an die Möglichkeit eines Vorhandenseins von Quecksilber in den Tapeten auftauchte, nahm ich eine Untersuchung derselben vor, und zwar mit positivem Resultate. Das Zimmer wurde dann umtapezirt.

Das jüngere Kind hat seitdem dieses Zimmer bewohnt. Dasselbe ist ruhig, schläft wohl und gedeiht gut. Es hat jedoch auch einen solchen Ausschlag, wie der vorher beim älteren Kinde beschriebene, gehabt.

Bei der oben erwähnten Untersuchung der Tapeten wurde ein bedeutender Quecksilbergehalt gefunden, doch war derselbe nicht beträchtlicher, sondern eher geringer, als in den vorhergenannten, mit Sublimat desinficirten Tapeten. Es wurde kein nennenswerther Unterschied gefunden bei der Untersuchung von Tapetenproben, die aus verschiedenen Theilen des Zimmers herstammten.

Mit dieser Tapete wurde eine Untersuchung mit Goldblättern auf die oben beschriebene Art angestellt, um herauszufinden, ob dieselbe Quecksilber ausdünstete. Es wurde dazu $0 \cdot 3^{qm}$ Tapete angewandt. Der

Versuch wurde fünf Wochen hindurch bei einer Temperatur von 33 bis 38° fortgesetzt. In den Goldblättern konnte bei der mikroskopischen Untersuchung ein reichlicher Quecksilbergehalt nachgewiesen werden (die Menge schien jedoch geringer, als bei den vorhergenannten, mit Sublimat behandelten Tapeten zu sein). Die gebrauchten Goldblättchen erwiesen sich bei der Vorprüfung als fast vollkommen quecksilberfrei. Bei dem Parallelversuche mit Goldblättchen und Filtrirpapier enthielten die Goldblättchen ein wenig Quecksilber, aber es war wohl kaum mehr als eine Spur, die am Anfang vorhanden gewesen war.

Woher das Quecksilber der Tapeten entstamme, war räthselhaft, da keine Desinfection vermittelst Sublimat in der Wohnung vorgenommen worden war. Im Zimmer neben dem Schlafzimmer war im Winter 1892 Quecksilber aus einer Thermometerkugel auf einer Filzmatte verstreut worden; man hatte es aber möglichst sorgfältig aufgesammelt (zuletzt durch Reibung mit einem Goldringe, bis derselbe keine weiteren weissen Flecken mehr erhielt). Davon konnte das Quecksilber in den Tapeten nicht herstammen. Ich fand auch bei der Untersuchung eines Theiles der Tapete, der gar nicht an der Wand angebracht gewesen, einen Quecksilbergehalt wie bei denen im Zimmer. Bei Prüfung verschiedener Theile des Musters fand ich, dass das Quecksilber nicht vorherrschend in einer der Farben enthalten war.

Bei Untersuchung der Tapeten in anderen Zimmern der Wohnung wurde in einem Theile derselben Quecksilber gefunden. Das war der Fall mit den Tapeten im Speisesaal und der tieferen Schicht der Schlafzimmertapeten, das gleichzeitig mit der Kinderstube bei Einrichtung der Wohnung tapezirt wurde. Zwei andere Tapeten, die zu derselben Zeit angebracht wurden, nämlich im Salon und im Herrenzimmer, waren quecksilberfrei, ebenso auch die äussere Tapete im Schlafzimmer, welche beim Einzug der Familie angebracht worden war.

Ich kann nicht leugnen, dass es mir eine Ueberraschung war, zu finden, dass quecksilberhaltige Tapeten im Handel vorkämen. Es ist nicht möglich, zu entscheiden, auf welche Weise das Quecksilber in die Tapeten gekommen sei. Zinnober konnte ich nicht unter den Farben entdecken. Die Menge des Quecksilbers von Anfang an muss wohl recht beträchtlich gewesen sein, wenn es noch jetzt nach Verlauf von 6 bis 7 Jahren in so reichlicher Menge vorhanden war.

Eine Urinuntersuchung auf Quecksilber fand in diesem Falle nicht statt. Die Familie war nämlich zur Zeit, als das Quecksilber in den Tapeten nachgewiesen wurde, unlängst vom Lande hereingezogen; darauf wurden die Tapeten bald entfernt, und somit blieb keine Veranlassung zu dieser Untersuchung mehr übrig.

Auch bei einer anderen Gelegenheit war es mir möglich, das Vorkommen von Quecksilberdämpfen in den Wohnungsräumen zu verfolgen. Es war in einer grösseren Pflegeanstalt, wo sich sowohl Erwachsene als auch kleine Kinder aufhielten. Im Spätsommer 1893 wurde daselbst eine gründliche Desinfection vermittelst Waschung mit Sublimat vorgenommen (in verschiedenen Zimmern in den Monaten Juli, August und September). Nachdem diese Zimmer kurze Zeit bewohnt gewesen, gab die Digestion der Kinder Veranlassung zu der Vermuthung, dass die Kinder vom Quecksilber beeinflusst wurden. Man bemerkte nämlich, dass deren Stühle während längerer Zeit nicht gut, sondern dyspeptisch aussahen, doch ohne dass die Nutrition der Kinder dadurch litt, und ohne Störung ihres allgemeinen Wohlbefindens. Ob einige, bei den erwachsenen Personen vorgekommene Gesundheitsstörungen von der Einwirkung des Quecksilbers herrührten, lässt sich nicht mit Bestimmtheit feststellen.

Der Harn sowohl erwachsener Personen, als auch kleiner Kinder, die noch die Brust erhielten, wurde während des letzten Theiles des October und im November wiederholt auf Quecksilber geprüft.

Ich gebrauchte jede Vorsicht, um eine Täuschung zu vermeiden. Ebenso wurde festgestellt, dass auch vorher nicht etwa Quecksilber als Medicament den Kindern eingegeben worden war. Die Katheter wurden erhitzt (wenn sie nicht neu waren), bevor sie angewendet wurden; das Wasser, womit die Katheter gespült worden waren, wurde der Controlprobe unterzogen. Die angewandten Flaschen waren neu und gut gespült. Auch bei Versendung der Proben wurde die nöthige Vorsicht angewendet, um das Hineingelangen von Quecksilber zu verhüten. Bei der Gewinnung des Urins von den Erwachsenen wurde gleichfalls jede mögliche Controle und Vorsicht angewandt. Die gebrauchten Reagentien (Salzsäure, Lametta, Glasröhren u. s. w.) habe ich selbst gereinigt und mehrmals controlirt.

Die Resultate bei den Urinuntersuchungen der kleinen Kinder waren immer gleich. Es fand sich im Urin Quecksilber in namhaften Mengen vor. Bei der mikroskopischen Untersuchung erschienen zahlreiche, recht grosse Quecksilberkugeln.

Bei einer Untersuchung, die ein paar Monate später, im Januar 1894, stattfand, wurde nur eine geringe Menge Quecksilber in der erhaltenen (von vielen Kindern gesammelten) Urinprobe gefunden. Von den erwachsenen, sich in diesen Zimmern aufhaltenden Personen, war ein Theil, in ihrer Eigenschaft als Krankenpflegerinnen, mit Sublimat in Berührung gekommen. Der Urin dreier solcher Personen wurde gegen Ende October sowohl als im November untersucht. Eine derselben litt dann an Diarrhöe, wodurch sie recht stark angegriffen war. Bei der ersten Untersuchung

wurde in ihrem Urin ein colossale Menge Quecksilber aufgefunden (die Menge war so bedeutend, dass ich deren ursprüngliche Anwesenheit im Urin bezweifelte). Bei einer einige Tage später erneuerten Untersuchung war die Quecksilbermenge sehr gross, doch konnte sie mit der zum ersten Male festgestellten nicht verglichen werden.

Bei einer anderen Person fand man in zwei während dieser Zeit ausgeführten Proben eine recht bedeutende Menge Quecksilber.

Eine dritte hatte nur einen unbedeutenden Quecksilbergehalt im Urin.

Bei Untersuchung im Januar 1894 wurde im Urin dieser drei Personen ein nur unbedeutender Gehalt an Quecksilber gefunden.

Ferner wurde der Urin dreier Erwachsener untersucht, die Quecksilberpräparate gar nicht gehandhabt hatten. Im Anfang November wurde in einer solchen Probe eine reichliche Menge Quecksilber gefunden. Eine andere Person, die Mitte November untersucht wurde, hatte damals Stomatitis; im Urin befand sich viel Quecksilber. Durch Gebrauch von chlorsaurem Kali besserte sich die Stomatitis recht bald. Als ihr Urin eine Woche später untersucht wurde, fand man nur geringe Quecksilbermengen in demselben. Im Januar 1894 wurde der Urin einer dritten Person untersucht; es wurde da fast gar kein Quecksilber vorgefunden.

Um herauszufinden, wo das Quecksilber hergekommen sei, wurden viele Versuche angestellt.

Die Wände waren mit Oelfarbe gestrichen. Dieselben waren mit Sublimat und darauf mit Wasser gewaschen worden. Es lag also kein Grund vor, ein Vorhandensein von Quecksilber in denselben zu vermuthen. Die Untersuchung der abgeschabten Streichfarbe bestätigte das oben Gesagte, denn man konnte da höchstens schwache Spuren von Quecksilber herausfinden.

Die Dielen waren gefirnisst. Nach der Desinfection waren sie gewaschen worden. Der abgeschabte Firniss sowohl als der äusserste Theil des Holzes enthielten bei wiederholten Versuchen eine recht beträchtliche Menge Quecksilber.

Von den Mobilien des Zimmers wurden die Schränke untersucht. Dieselben waren erst mit Sublimat und darauf mehrmals mit Seife und Wasser gründlich gewaschen worden. Hobelspäne von verschiedenen Theilen eines solchen Schrankes enthielten reichliche Quecksilbermengen.

Ferner wurde untersucht, ob man wohl argwöhnen konnte, dass das Quecksilber mit der hinzuströmenden warmen Luft in's Zimmer gelangt sei. Die Innenseite der Luftcanäle war nämlich mit Sublimatlösung gewaschen worden; und die Desinfection der Mobilien im Hofe hatte nahe an der Stelle stattgefunden, wo die Luft in die Erwärmungskammern hineingenommen wurde.

Erdproben verschiedener Schichten bis zu ein Fuss Tiefe erwiesen sich freilich nicht als vollständig quecksilberfrei; doch war die Menge allzu klein, um irgend welche Bedeutung zu haben.

Von den Warmluftröhren wurde mit gut gereinigter und auf Quecksilber geprüften Baumwolle etwas Staub, der sich daselbst angesetzt hatte, genommen. Es erwies sich nun, dass der Staub in einer Luftröhre recht viel, der in einem anderen jedoch nur wenig Quecksilber enthalte. Der Staub, der aus der Erwärmungskammer, rings um die Mündung der Luftcanäle gefunden wurde, enthielt eine keineswegs unbedeutende Quecksilbermenge.

Um herauszufinden, ob die Luft Dämpfe metallischen Quecksilbers enthalte, wurde eine Versuchsreihe mit Goldblättern unternommen, die in Rahmen zwischen einer Doppellage Tüll befestigt und somit der freien Luft ausgesetzt waren. Ein jeder solcher Rahmen enthielt eine Goldfläche von $0 \cdot 2^{qm}$.

Von einem jeden Goldblatte war ein Theil zur Controlprobe genommen worden; die Goldblätter waren vollkommen quecksilberfrei, sowie auch der angewandte Tüll.

Ein solcher Rahmen wurde in der vorhergenannten Erwärmungskammer aufgehängt; ein anderer in den oberen Theil einer Warmluftröhre; einer wurde in einem der vorhergenannten Schränke placirt, der während der Dauer des Versuches verschlossen war; ein vierter wurde an der Decke, in der Nähe der Warmluftröhre des Zimmers aufgehängt, welches von der Person bewohnt wurde, in deren Urin bei der ersten Untersuchung im October eine „colossale Menge Quecksilber" gefunden wurde. Der Versuch nahm seinen Anfang am 28./XI. 1893 und wurde bis zum 8./I. 1894, wo die Goldblätter untersucht wurden, fortgesetzt.

Das Resultat war folgendes:

In der Warmluftkammer fiel die Probe fast absolut negativ aus.

Im Warmluftcanal konnte nur eine sehr geringe, nicht namhafte Quecksilbermenge nachgewiesen werden.

Im Schranke dagegen hatten die Goldblätter eine sehr reichliche Menge Quecksilber aufgenommen.

Die im Wohnzimmer aufgehängten Goldblättchen hatten recht viel Quecksilber, jedoch weniger als die im Schranke, aufgenommen.

Dass die Luft im Wohnungszimmer Dämpfe von metallischem Quecksilber enthielt und dass gleichfalls das Holz in dem untersuchten Schranke trotz mehrmaliger Waschungen metallisches Quecksilber ausdünstete, unterliegt also keinem Zweifel. Im Wohnzimmer ist es wahrscheinlich vom Fussboden und von den Mobilien ausgedünstet. Die Untersuchung der Warmluftkammer und des einen Luftcanals bewies nämlich, dass

man wenigstens zu der Zeit keinen Grund hatte, den Verdacht auf die warme Luft zu erstrecken[1]. Ob ein solcher Verdacht jedoch früher bei Beginn der Heizungsperiode mehr begründet gewesen wäre, entzieht sich natürlich einer sicheren Beurtheilung. Ich halte es indessen nicht für unmöglich, dass es der Fall gewesen sei, und es giebt einen Umstand, der dafür spricht.

Bei den Untersuchungen, die im Januar 1894 stattfanden, wurde eine bloss unbeträchtliche Quecksilbermenge im Urin gefunden und zwar entschieden viel weniger, als die im October und November vorgefundene. Wäre das Quecksilber nur vom Fussboden und den Mobilien ausgedünstet worden, so würde es schwer halten, eine solche plötzliche Veränderung zu erklären, da ich gefunden habe, dass Quecksilber von den Tapeten noch nach Verlauf von $2^1/_2$ bis 6 Jahren fortwährend ausgedünstet wurde. Dagegen kann an ein verhältnissmässig rasches Abdampfen in den erwärmten Luftröhren gedacht werden.

In keinem von den Fällen, mit denen ich zu thun gehabt, kann ich mit Sicherheit behaupten, dass diejenigen, welche die Zimmer bewohnten, an dem Quecksilber, welches in denselben verdampfte, irgend einen Schaden erlitten. Dass sie jedoch bei einem Theil dieser Fälle einen gewissen Einfluss verspürt haben, kann wohl nicht bestritten werden, da ja eigentlich auf Grund dergleichen Erscheinungen der Gedanke an die Möglichkeit des Vorhandenseins von Quecksilberdämpfen auftauchte, und dieses wiederum die Veranlassung zur Untersuchung gab.

Es ist wohl kaum möglich, vermittelst Thierversuchen zu entscheiden, ob Tapeten, die mit Sublimat desinficirt wurden, gefährlich seien, denn die Verhältnisse bei dergleichen Untersuchungen können mit den in den Wohnzimmern herrschenden schwerlich verglichen werden. Es ist fernerhin schwer, bei einer solchen toxikologischen Untersuchung einen Maassstab für den Vergleich der bei den Thieren und bei den Menschen vorhandenen Empfänglichkeit dem Gifte gegenüber zu gewinnen. Zuletzt würde jedenfalls der Einfluss der individuellen Disposition ein allgemeingültiges Urtheil vereiteln, da sich bekanntlich in dieser Beziehung eine höchst bedeutende individuelle Verschiedenheit vorfindet.

Ich habe trotzdem einige derartige Versuche mit den durch Sublimat desinficirten Tapeten angestellt, jedoch ohne ein bestimmtes Resultat zu gewinnen.

Eins von den Kaninchen, die ich bei einem solchen Versuche verwandte, zeigte sehr deutliche Veränderungen, wie starkes Abmagern,

[1] Die untersuchte Warmluftröhre gehörte zum anschliessenden Zimmer desjenigen, dessen Luft einer Prüfung unterzogen wurde, da der Luftcanal im letzteren, seiner Form wegen, sich nicht zu einer solchen Untersuchung eignete.

einen ziemlich ausgedehnten Ausschlag, der Abscesse verursachte, ferner allgemeinen und starken Haarausfall, auch in den Körpergegenden, wo kein Ausschlag, sondern nur Abschilferung der Epidermis vorkam. Nach drei Wochen, während das Kaninchen sich noch im Versuchskäfig befand (mit einem anderen Kaninchen zusammen, das keine Veränderungen darbot), begann sich der Zustand zu bessern, und als es in einen anderen (nicht quecksilberhaltigen) Käfig hinübergezogen, wurde es bald ganz wieder hergestellt und nahm gut zu. Irgend welche ausgesprochenen mercurialen Symptome (als Tremor, Veränderungen am Zahnfleische) habe ich weder bei diesem noch anderen zu den Experimenten gebrauchten Thieren bemerken können. Durch Verschulden vieler Umstände konnten jedoch die Versuche nicht in der von Anbeginn beabsichtigten Ausdehnung fortgesetzt werden.

Was die Verwendung des Sublimates als Desinfectionsmittel für Wohnräume betrifft, so will ich mich natürlich auf Grund der jetzt mitgetheilten Beobachtungen nicht gegen dessen Anwendung aussprechen, wo eine solche Desinfection nöthig ist.

Da ich jedoch bewiesen, dass eine namhafte Menge Quecksilber nach Desinfection mit Sublimat in die Luft übergehen kann, so halte ich es für wünschenswerth, dass dabei der Verbrauch an Sublimat so viel als möglich, ohne dass der Zweck der Desinfection verloren ginge, eingeschränkt wird.

Torfmull als Desinfectionsmittel von Fäkalien nebst Bemerkungen über Kothdesinfection im Allgemeinen, über Tonnen- und Grubensystem, sowie über Closetventilation.[1]

Von

Prof. Dr. **A. Gärtner**
in Jena.

Die Deutsche Landwirthschaftsgesellschaft hat die Directoren der hygienischen Institute zu Greifswald, Jena, Marburg, sowie den Director des agriculturchemischen Institutes zu Bonn veranlasst, über Torfmull als Desinfectionsmittel Untersuchungen anzustellen. Diese sind mitsammt einer dasselbe Thema betreffenden Arbeit von Klipstein[2] von dort aus veröffentlicht.

Ausserdem sind die Untersuchungen von Klipstein[3] in der hygienischen Rundschau, die von Stutzer und Bury[4], sowie die von Fränkel und Klipstein[5] in dieser Zeitschrift wiederum zum Abdruck gebracht.

Trotzdem, oder vielmehr gerade deshalb, möchte ich die von mir gefundenen Resultate gleichfalls hier der Oeffentlichkeit übergeben.

Alle Autoren haben unabhängig von einander gearbeitet und die Versuchsbedingungen sind recht verschiedene gewesen, was für die Beurtheilung der Resultate, d. h. des Desinfectionswerthes von Torf — und auch von anderen Desinficientien — von Vortheil ist.

[1] Eingegangen am 3. Juli 1894.

[2] *Arbeiten und Versuche der deutschen Landwirthschaftsgesellschaft.* Berlin 1894. Hft. I.

[3] *Hygienische Rundschau.* Bd. III. Nr. 24.

[4] *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV. S. 453.

[5] *Ebenda.* Bd. XV. S. 333.

Es giebt wohl eine „Normaltonne“ und eine „Normalgrube“, aber es giebt keinen normalen Tonnen- bezw. Grubeninhalt; dieser ist in physikalischer und chemischer Beziehung sehr verschieden, und beide Momente wirken sowohl auf die Desinfectionsmittel als auf die pathogenen im Koth enthaltenen Bakterien ein.

Allen Verhältnissen bezüglich des Grubeninhaltes Rechnung zu tragen ist unmöglich; aber je mehr Arbeiter unter verschiedenen Bedingungen an die Frage der Kothdesinfection herangehen, um so mehr lernen wir, welche Aufgaben ein Desinfectionsmittel zu erfüllen hat, und was bezüglich des Kothes von einem Desinfectionsmittel überhaupt verlangt und erwartet werden kann; gerade in letzterer Hinsicht werden nicht selten zu hohe Anforderungen gestellt.

Die von der Deutschen Landwirthschaftsgesellschaft vorgelegte Frage lautete:

1. Ist die Zwischenstreu von Torfmull im Stande, die Abtödtung der in Fäcalien enthaltenen Keime ansteckender Krankheiten, speciell der Cholera, sicher zu bewirken; unterscheidet sich der Torfmull diesbezüglich je nach seiner Herkunft und Beschaffenheit?

2. Wird die Sicherheit der Abtödtung dieser Krankheitskeime vermehrt oder wird die Abtödtung beschleunigt durch einen Zusatz von Stoffen zum Torfmull, welche dem Wachsthum der Culturpflanzen mindestens nicht schädlich, wenn möglich sogar nützlich sind?

Um der Lösung dieser Frage näher zu treten, standen zwei Arten von Torfmull, sowie Kainit und Superphosphatgyps zur Verfügung.

Die Zusammensetzung der Materialien ist die folgende:

	Torfmull I.	Torfmull II.
Trockensubstanz .	74·42 Procent	66·0 Procent
Asche	1·55 „	1·97 „
Stickstoff . . .	0·52 „	0·39 „

100 grm Torfmull verbrauchen zur Neutralisation der Säure
$^1/_{10}$ Normalalkali: 19·6 ccm 12·2 ccm,
100 grm Torf nehmen auf bis zur vollen Sättigung
Wasser: 1000 ccm 520 ccm.

I nimmt das Wasser leichter an als II.

Beide Torfarten sind fast keimfrei, so dass auf die im Torfmull selbst enthaltenen Bakterien keine Rücksicht zu nehmen war.

Der Kainit besteht in der Hauptsache aus schwefelsaurer Kalimagnesia und reagirt neutral. Der Superphosphatgyps reagirt stark sauer und enthält den grössten Theil der Phosphorsäure frei.

Es enthält der Kainit:		der Superphosphatgyps:	
11·32 Proc.	Kali (K_2O),	15·35 Proc.	Gesammtphosphorsäure,
13·25 „	Natron (Na_2O).	12·06 „	wasserlösliche Phosphorsäure,
10·98 „	Magnesia (MgO),	8·51 „	alkohollösl. Phosphorsäure,
30·54 „	Chlor (Cl)	56·58 „	Gyps ($CaSO_4 + 2H_2O$).

Zunächst wurden einige orientirende Vorversuche angestellt, um über die Wirkungsweise der Agentien überhaupt einen Anhalt zu gewinnen. Da aus den Versuchen Schröder's bereits bekannt war, dass die desinficirende Wirkung des Torfes nur eine geringe sei, so wurden der Kainit und das Superphosphat von vornherein mit zu den Vorversuchen herangezogen.

Die Cholerabacillen sind viel weniger widerstandsfähig als die Typhusmikroben, folglich wurde im Beginn nur mit ersteren gearbeitet. Die hierzu verwendeten Cholerabacillen stammten aus einem im September 1892 rasch tödtlich verlaufenen Fall aus Rositz, Sachsen-Altenburg. Die Infection hatte in Hamburg stattgefunden. Die Boulloncultуren, welche zur Verwendung kamen, waren stets 24 Stunden alt.

Wo die Reaction nicht besonders angegeben ist, wurde zu den ersten Versuchen die übliche Bouillon verwendet, die so eingestellt ist, dass rothes Lackmuspapier leicht gebläut wird, die Phenolphtaleinreaction aber noch nicht erfolgt. Wir zogen die Cultur in Bouillon der Suspension der Cholerabacillen in Wasser vor, weil wir durch letztere der Wirklichkeit gegenüber zu günstige Verhältnisse bezüglich des Abtödtens der Bacillen erhalten hätten.

Ein mit der Cholerabouillon getränktes Closetpapier von 10 cm Seite wurde in der Mitte zusammengefaltet, auf zwei ebenfalls zusammengefaltete und mit Leitungswasser gesättigte Papierstücke gleicher Beschaffenheit gelegt und mit zwei in derselben Weise behandelten Papieren überdeckt.

Ein zweites mit Cholerabouillon benetztes Stück kam zwischen vier mit Kainitlösung (1 : 10) getränkte Papiere.

Ein drittes Cholerapapier wurde zwischen 25 grm Torf Nr. I, ein viertes zwischen 25 grm Torf Nr. II gelegt, welche beiden Torfmulle mit je 150 ccm destillirten Wassers angefeuchtet waren.

Die vier Glasschalen mit den Proben standen 24 Stunden lang bei 15—20° C.

Nach dieser Zeit wurden Stückchen von jedem Papier, welches Cholerabouillon erhalten hatte, abgerissen und sowohl in Peptonwasser oder in Bouillon, welche 1 Procent Pepton enthielt, und mit Phenolphtalein eingestellt war, als auch in Nährgelatine übertragen.

Die Bouillonröhrchen wurden mikroskopisch und zur grösseren Sicherheit noch durch die Plattencultur untersucht, indem aus der Bouillon nach 24stündigem Stehen im Brütapparat eine oder mehrere Oesen[1] entnommen und in Nährgelatine übertragen wurden, aus welcher dann die Herstellung von drei Plattenculturen erfolgte.

Zu den Plattenculturen fand nach dem Vorgange Dahmens eine stark alkalische Nährgelatine Verwendung.

In zweifelhaften Fällen wurden Colonieen abgeimpft und davon abermals geringe Mengen in Peptonbouillon und in Nährgelatine übertragen, bezw. nach den sonst üblichen Methoden untersucht, bis absolute Klarheit darüber war, ob Cholera vorlag oder nicht.

Das Resultat der erwähnten Versuche war, dass die Papierstückchen der ersten und zweiten Probe (Wasser bezw. Kainit) in Bouillon und auf Nährgelatineplatten nachweisbare Cholerabacillen und zwar in grosser Anzahl enthielten. Dahingegen war bei den Torfproben (Nr. 3 und 4) keine Cholera mehr nachzuweisen.

Am folgenden Tage, d. h. nachdem die vier Papierstückchen 48 Stunden in ihren betreffenden Lagern gelegen hatten, liess sich bei 1 und 2 noch durch die Bouilloncultur Cholera nachweisen, durch die Plattencultur indessen nicht mehr. Die Papiere, welche zwischen Torf gelegen hatten, ergaben wiederum das Fehlen von Cholera, sowohl mittels des Bouillon- als des Gelatineplattenverfahrens.

Am nächsten Tage wurde ein Versuch in der Weise angestellt, dass je 1 grm Superphosphatgyps und 1 grm Kainit intensiv mit etwa 10 grm Wasser geschüttelt wurden. In die Röhrchen, welche noch ungelöste Reste enthielten, wurden Papierstreifen, die mit Choleracultur getränkt waren, hineingehängt und 24 Stunden darin bei einer Temperatur von 10—20° C belassen.

Als nach dieser Zeit Theile der beiden Papierstückchen in Reagensgläschen übertragen wurden, zeigten einen Tag später diejenigen Röhrchen, welche die dem Kainitrohr entnommenen Proben erhalten hatten, eine üppige Reincultur von Cholera, während die aus dem Superphosphatröhrchen beschickten Gläschen klar blieben und keine Cholerabacillen aufwiesen. (Die Bouillon in letzteren Reagensgläschen war trotz der an den Papierstückchen hängenden Superphosphatlösung alkalisch und, wie die Controlnachimpfung zeigte, zum Wachsthum für Cholera geeignet.)

Aus diesen beiden Versuchen folgt schon, dass Kainit zur Desinfection ungeeignet ist. Wenn 1 Theil Kainit in 10 Theilen Wasser in 24 Stunden die Bacillen nicht abtödtet, so ist der

[1] 1 Oese Flüssigkeit = $^1/_4$ mg, 1 Oese Koth = 1 mg.

Kainit in der Praxis, wo die Verhältnisse um das Vielfache ungünstiger sind, für unsere Zwecke nicht zu gebrauchen.

Dahingegen bot der Superphosphatgyps anscheinend günstigere Chancen. Der folgende Versuch sollte darüber Auskunft geben.

Etwa 40 grm Superphosphatgyps wurden mit 200 grm destillirten Wassers stark geschüttelt und 48 Stunden bei 20° C. stehen gelassen. Ein Theil dieser „starken" Lösung wurde mit 10 Theilen, ein anderer mit 100 Theilen destillirten Wassers gemischt, ferner wurde je 1 grm Superphosphat in 100 ccm Wasser und in 1000 ccm Wasser gebracht, geschüttelt und ebenfalls 48 Stunden stehen gelassen. Mit den klaren Flüssigkeiten wurden vier Lagen Filtrirpapier als Unterlagen und vier andere Lagen zum Zudecken des mit Cholerabouillon getränkten Papierstreifens benetzt. Die so präparirten Päckchen standen bei Zimmertemperatur. Nach 1, 2, 3, 6 und 8 Tagen wurden Proben und zwar nicht von dem Cholerabouillonpapier selbst, sondern von der dritten darunterliegenden Lage entnommen.

Das + Zeichen bedeutet das Vorhandensein von Cholera, das 0 Zeichen giebt das Fehlen an und ein Strich (—) besagt, dass keine Proben gemacht sind.

Filtrirpapier	1 Tag Einwirkung	2 Tage Einwirkung	3 Tage Einwirkung	6 Tage Einwirkung	8 Tage Einwirkung
aus starker Lösung . . .	0	0	0	—	—
„ $^1/_{10}$ starker Lösung .	0	0	0	—	—
„ $^1/_{100}$ „ „ .	+	+	+	+	+
„ 1 procentig. „ .	+	+	+	+	+
„ $^1/_{10}$ „ „ .	+	+	+	+	+

Aus diesem Versuche folgt zunächst, dass es ziemlich hoher Procente von Superphosphatgyps bedarf, wenn man die Abtödtung von Cholerabacillen bewirken will, welche mit leicht alkalischem Nährmaterial zusammen auf neutrales Papier gebracht sind, und dann folgt weiter, dass kleinere Gaben von Superphosphatgyps selbst in längerer Zeit keinen schädigenden Einfluss ausüben.

Letzteres ist ein bedenkliches Zeichen für die Verwendung des Superphosphats überhaupt und zwar aus folgendem Grunde:

Die Cholerabacillen lieben salzarme Nährböden nicht, dahingegen sind Zusätze von Salzen verschiedener Art, wie unter Anderen Trenkmann gezeigt hat, günstig für ihre Entwickelung.

Wird nun so wenig Superphosphatgyps zugegeben, dass nicht rasch alle Cholerabacillen getödtet werden, dann liegt die Gefahr vor, dass die

vorhandene freie Säure bald abgestumpft wird und aus ihr neutrale und basische Salze entstehen (phosphorsaures Natrium und Calcium, Ammoniakmagnesia etc.), die z. Th. gute Nährmittel für die nicht abgestorbenen Cholerabacillen sind: Das Desinfectionsmittel ist Nährmittel geworden.

In dem ersten Versuch war Cholerabouillonpapier zwischen angefeuchteten Torf gelegt und die Bacillen waren in kurzer Zeit abgestorben. Vielleicht besitzt also der Torf als solcher dennoch genügende desinficirende Kraft? Der Versuch musste daher wiederholt werden.

Auf eine Schicht angefeuchteten sowie trockenen Torfmulls wurde eine Doppellage mit Cholera inficirten Papiers gelegt und mit der entsprechenden Torfart wiederum bedeckt. Am folgenden Tage wurde das Papier auseinander geklappt und von der Innenseite, wohin die Cholerabouillon gegossen war, etwas abgekratzt und in Peptonbouillonröhrchen gegeben.

In der Tabelle bedeutet das + Zeichen die Anwesenheit, das 0 Zeichen die Abwesenheit lebender Cholerabacillen nach 24 Stunden.

Art des Versuchs	Cholera nach 24 St.
25 grm Torfmull I trocken	0[1]
25 „ „ II „	0[2]
50 „ „ I mit 300 grm destill. Wasser angefeuchtet	+
50 „ „ II „ 300 „ „ „ „	0
25 „ „ I „ 150 „ einer 1 proc. Super.-Lösung	0
25 „ „ II „ 150 „ „ „ „	0

Dieses relativ günstige Resultat führte zu dem folgenden Experiment:

In vier Glasglocken wurden je 25 grm Torfmull I und II gegeben und in zwei von ihnen je 25 grm Cholerabouillon direct auf den Torf geschüttet, in die zwei anderen zunächst ein Filtrirpapier gelegt und darauf 10 ccm derselben Bouillon entleert. Ein Theil des Torfmulles diente zum Bedecken der benetzten Stellen. Nach einem und nach drei Tagen wurde je eine Probe aus den Schalen genommen, die in einem Zimmer bei 15° C. gestanden hatten:

	Cholerabacillen nach 1 Tage	nach 3 Tagen
Torfmull I	0	0
„ I mit Papier .	+	+
„ II	+	0
„ II mit Papier .	0	0

[1] Der Torf fühlte sich trocken an.

[2] Der Torf deutlich feucht, klebte am Papier.

Hier hatte sich also in beiden Torfarten die Cholera gehalten, in Torf I sogar drei Tage hindurch.

Aus diesen Vorversuchen folgt, dass bei der von uns gewählten Versuchsanordnung:

1. der Kainit keine,

2. der Torf allein eine geringe,

3. Superphosphatgyps in stärkerer Lösung eine kräftigere desinficirende Wirkung ausübt.

Nunmehr wurde zu Versuchen mit Fäcalien übergegangen, und zunächst angestrebt, dünnflüssigen Koth zu desinficiren. Erst wenn hierbei befriedigende Resultate erzielt waren, sollte versucht werden, in festeren Kothmassen enthaltene Cholerabacillen zu tödten.

Um der Wirklichkeit möglichst nahe zu kommen, um nicht nur Laboratoriumsversuche zu liefern, ist stets mit grösseren Mengen von Fäces gearbeitet worden. Weiter sind, weil es vor Allem darauf ankommen musste, sichere Resultate zu erhalten, Bedingungen gewählt worden, wie sie in der Wirklichkeit nicht günstiger vorkommen; dieses suchten wir dadurch zu erreichen, dass wir den Fäcalien sehr viel Cholerabacillen und zwar für die ersten Versuchsreihen in leicht alkalischer Bouillon beimischten.

Wenn auch bei reichlichem Torfzusatz eine stärkere Alkalescenz der Fäcalien nicht aufzutreten scheint, so ist doch mit dem Factor zu rechnen, dass in der Praxis nicht immer ausreichend Torf zugegeben wird, dass z. B. die automatisch arbeitenden Closetdeckel nicht selten leer sind; es entsteht dann ammoniakalische Gährung und die leichteren Grade der Alkalescenz, welche dem Cholerabacillus angenehm sind, sollten gerade bei unseren Versuchen durch den Bouillonzusatz Berücksichtigung finden.

Der erste Versuch ist in folgender Weise ausgeführt worden: 100 grm dünnbreiigen Kinderkothes wurden mit 50 ccm Urin und 120 ccm Cholerabouillon zu einem sehr dünnen Brei verrieben, dann wurden in eine Glasschale 100 grm Torfmull I allein, in eine zweite 100 grm Torfmull I mit Zusatz von 10 Procent Superphosphatgyps gegeben und in jede Schale 135 ccm der Kothmischung in dünnem Strahl hineingegossen. Die Masse lief zum grössten Theil rasch durch den trockenen Torf hindurch, sammelte sich am Boden der Glasschale an und wurde von dort erst allmählich aufgesogen. — Wir benutzten von jetzt ab nur den Torfmull Nr. I, weil sein Aufsaugungsvermögen ein erheblich besseres war als das von Nr. II.

Woher man auch 24 Stunden später Proben entnahm, überall, soweit die Flüssigkeit gedrungen war, liessen sich Cholerabacillen nachweisen. Selbst nach Verlauf von drei Tagen zeigten die Proben aus dem benetzten Torf noch lebende Mikroorganismen der Cholera; nur an einer Stelle, ganz am Rande der Flüssigkeit, erwiesen sich letztere als abgestorben.

Nach dem völligen Fehlschlagen dieses Experimentes wurde die Menge des Superphosphatgypses gesteigert. Je 75 grm Torfmull I wurden mit 10, 20, 30, 40 und 50 Gewichtsprocenten Superphosphatgyps gemischt und in Schalen gefüllt. Dann verrieben wir 650 ccm eines Gemisches von Koth und Urin mit 400 ccm Cholerabouillon. 100 ccm des Filtrats dieser dünnen Brühe erforderten 4·5 ccm Normaloxalsäure zur Neutralisation (Indicator war Rosolsäure), während 10 grm Superphosphatgyps 24 Stunden mit 200 ccm destillirten Wassers behandelt 25 ccm Normalnatronlauge beanspruchten.

Wurden die 75 grm Torf mit 10 Procent Superphosphat durch die eingeschütteten 200 ccm Flüssigkeit auch nur zur Hälfte benetzt, dann konnten immerhin 3·75 grm Superphosphat ausgelaugt werden, die 9·375 ccm normale Natronlauge binden, 37·5 grm Torfmull I binden weitere 0·75 ccm Natronlauge, das sind in Summa 10.1 ccm. Es musste also bei 10 Procent Superphosphatgypszusatz in diesem Falle fast alles Alkali der Kothbouillon gebunden sein, und schon bei 20 Procent Zusatz hätte ein erheblicher Säureüberschuss sich finden sollen. Dennoch trat eine völlige, d. h. sichere Abtödtung nicht ein. Die Schalen mit der Kothtorfmischung hatten bei 15—20° C. gestanden. Spätere Versuche lehrten, dass in den Schalen mit Torf und 20 Gewichtsprocenten Superphosphatgyps bei 15° C. noch kräftige Ammoniakentwickelung stattfindet.

In der nachfolgenden Tabelle bedeutet der Procentsatz die Menge des zugesetzten Superphosphatgypses. A besagt, dass aus der grossen Glasschale, in welcher die Torfkothmischung aufgehoben wurde, ganz oben vom Rande, wohin der flüssige Koth gegossen wurde, eine Probe entnommen worden ist, B bezeichnet die Probe seitlich an der Grenze der Feuchtigkeit, wohin also die Kothflüssigkeit vermöge der Capillarität zuletzt gedrungen ist, C bezeichnet die Probe aus der Tiefe, wo die flüssige Kothmasse in der zunächst etwas schief gestellten Glasglocke längere Zeit gestanden hatte, und von wo sie dann langsam aufgesaugt war.

Bezeichnung der Kothtorfsuperphosphat-Mischung			Es fanden sich Cholerabacillen nach: 2 Tagen	4 Tagen	6 Tagen
10 Procent	A.	oben	+	0	
	B.	seitwärts	0	0	
	C.	unten	+	0	
20 Procent	A.	oben	0	0	
	B.	seitwärts	+	0	
	C.	unten	+	0	
30 Procent	A.	oben	0	0	
	B.	seitwärts	+	0	0
	C.	unten	+	0	
40 Procent	A.	oben	0	0	
	B.	seitwärts	0	0	
	C.	unten	+	0	
50 Procent	A.	oben	0	+	
	B.	seitwärts	+	+	
	C.	unten	+	+	

Nach zwei Tagen waren somit in der Tiefe der Schale, zwischen den Kothresten, wohin anscheinend die Wirkung des Superphosphatgypses nicht dringen konnte, und wo die desinficirende Kraft des Torfes gegenüber der Menge des Materials zu klein war, überall noch lebende Cholerabacillen vorhanden. Aber auch bei B, wo die Menge der vorgedrungenen Flüssigkeit am geringsten war, fand sich noch häufig Cholera. Am raschesten starb sie in den obersten Partieen des Torfes ab. Auffälligerweise zeigte die mit 50 Procent Superphosphat versetzte Probe noch nach vier Tagen an allen drei Stellen lebende Cholerabacillen; erst nach sechs Tagen war nirgends mehr Cholera zu constatiren.

Obschon mit 50 Procent Superphosphatgyps die Grenze des in der Praxis zulässigen Zusatzes schon weit überschritten sein dürfte, wurde dennoch ein Versuch gemacht mit 100 Procent Superphosphatzusatz. Im Uebrigen war die Versuchsanordnung dieselbe.

Die Probeentnahme fand nach drei Tagen statt.

	Cholerabacillen
20 Proc. Sup.	
Probe a) von oben, der Torf war dunkel, stark feucht, Käsegeruch, aber kein Gestank	+ wenig
b) von unten, aus der Mitte der Schale, sonst wie a	0
c) von unten am Rande	+ sehr wenig
100 Proc. Sup. [die Krümelchen des Superphosphatgypses sind überall deutlich sichtbar]	
Probe a) von oben, schwärzlich, Käsegeruch	+ viel

	Cholerabacillen
b) dicht neben a, aber ersichtliche „Kothpartikel" enthaltend	+ sehr viel
c) unten am Rande nur leicht feucht	0

Die beiden letzten Experimente lehren, dass bei der angegebenen Versuchsanordnung ein sicheres Resultat nicht zu erreichen ist.

Man muss bedenken, dass man es bei dieser Art der Desinfection nicht mit desinficirenden Lösungen im strengen Wortverstande zu thun hat, wo der einzelne Cholerabacillus in der desinficirenden Flüssigkeit schwimmt. Torf, Superphosphatgyps, Koth und Cholerabacillen sind geformte Elemente, und wenn sie auch umspült werden von einer Flüssigkeit, so neutralisirt diese einerseits die vorhandenen Säuren, andererseits ist sie an manchen Stellen nur in geringster Menge vorhanden und ferner die Flüssigkeit dringt nicht aus dem Torf in den mit Cholera durchsetzten Koth hinein, sondern sie dringt aus dem Koth heraus in den Torf hinein und nimmt in diesem, in den Capillaren rasch weiter dringenden Strom die freie Phosphorsäure mit, nach rückwärts wirkt letztere also nicht; somit werden nur diejenigen Bacillen getödtet, welche mit in den Torf gelangen, aber nicht diejenigen, die in den Kothpartikelchen verbleiben; an diese kann die tödtende Säure höchstens durch Diffusion dringen.

Die Phosphorsäure und noch mehr die Humussäuren des Torfes sind schwache Säuren, welche, wie die Untersuchungen von Kitasato und Anderen für die Phosphorsäure gezeigt haben, eine geringe desinficirende Wirkung ausüben. Daher war es gerechtfertigt, die Versuche mit stärker wirkenden Säuren zu versuchen. Unter diesen versprach von vornherein die Schwefelsäure die besten Resultate. Hr. Dr. Pfeiffer, Professor der Agricultur-Chemie an der Universität Jena, war so liebenswürdig, uns Torf zu präpariren, welchem auf 100 grm 1, bezw. 2, bezw. 3 grm SO_3 beigemischt waren.

Noch auf einen Punkt wurde bei diesen und bei allen folgenden Versuchen Rücksicht genommen. Die Lebensfähigkeit der Choleraculturen kann verschieden sein nach ihrer Abstammung, und wenn unsere aus Rositz stammende Cultur in einem Nährmedium versagte, so war eine Cultur anderer Herkunft vielleicht noch im Stande, sich zu halten.

Dieser Möglichkeit Rechnung tragend, kamen von jetzt ab nur Mischungen verschiedener Culturen zur Verwendung, die herstammten von Cholerafällen in Rositz, Weimar, Hamburg, Nietleben, Paris, Spanien, Shanghai; von diesen waren die ersteren seit wenig Monaten auf Gelatine und Agar gezüchtet, während die letzteren schon seit Jahren auf künstlichen Nährböden cultivirt waren.

3^{kg} einer Mischung aus Koth, Urin und Cholerabouillon — wovon das Filtrat von 100^{ccm} 3·4^{ccm} Normaloxalsäure zur Neutralisation bedurfte — wurden in 15 Glasschalen vertheilt; je drei davon waren beschickt mit 75^{grm} Torfmull I ohne Zusatz (T O), mit 75^{grm} Torfmull und 20 Procent Superphosphatgyps (T + S), mit 75^{grm} Torfmull und 20 Procent Kainit und 20 Procent Superphosphatgyps (T + K + S), mit 75^{grm} Torf, der 1 Procent (T 1 Procent) und mit Torf, der 2 Procent Schwefelsäure (T 2 Procent) enthielt. Die eine Serie der Schalen wurde bei 18 bis 21° C., die andere bei 7 bis 9° C. und die dritte bei 1 bis 2·5° C. gehalten. Nach den in der Tabelle angegebenen Zeiten wurden Proben entnommen a) von der Oberfläche der feuchten Schicht, b) vom Rande, wo der Torf durch die capillar hingezogene Flüssigkeit gerade noch feucht war, c) aus der Tiefe der Glocke, wo die dünnen Fäkalien bis zu ihrer Absorption längere Zeit gestanden hatten. Ein Strich (—) bedeutet: nicht untersucht.

Torfart		Die Schalen standen bei 18—21° C.			7—9° C.			1—2·5° C.		
		Cholerabacillen fanden sich nach Tagen								
		1	2	10	1	2	10	1	2	10
T O	a.	0	0	0	+	0	—	+	+	0
	b.	0	0	0	0	+	—	0	0	0
	c.	+	0	0	+	0	—	+	0	0
T + S	a.	0	0	0	0	0	—	+	0	—
	b.	0	0	0	0	0	—	+	0	—
	c.	0	0	0	+	0	—	+	0	—
T + K + S	a.	0	0	—	0	0	—	0	0	+
	b.	0	0	—	0	0	—	0	0	+
	c.	0	0	—	0	0	—	0	0	+
T 1 Proc.	a.	+	0	—	0	0	—	+	0	—
	b.	+	0	—	0	0	—	+	0	—
	c.	0	0	—	0	0	—	+	0	—
T 2 Proc.	a.	0	0	0	0	0	—	0	0	0
	b.	0	0	0	0	0	—	+	0	0
	c.	0	0	0	0	0	—	0	0	0

Am zehnten Tage wurden aus einigen der Schalen von den verschiedensten Stellen je zehn kleine Proben entnommen und in Röhrchen mit stark alkalischer Peptonbouillon übertragen, aus welchen Plattenculturen gefertigt wurden. Bei der enormen Menge des zu verarbeitenden Materials, welche derartige grosse Versuchsreihen bergen, war es nicht möglich, die letzte Untersuchung auf alle Glocken auszudehnen. — Die Masse der in die Peptonwasser-, Bouillon- oder Gelatineröhrchen übertragenen Proben betrug stets ungefähr 1^{ccm}; durch Anwendung von stark alkalischen

Nährmedien und Prüfung der Reaction mittels Lackmus wurde die Wachsthumsbehinderung vermieden. Bei den Gelatineröhrchen wurde der Torf kräftig mit sterilisirtem Stab zerdrückt, umgerührt, dann absitzen gelassen, und nach Correction der Reaction nur die obenstehende Gelatine benutzt.

Der Versuch lehrt: 1. dass bei höherer Temperatur das Absterben rascher eintritt, als bei niedriger; die Temperatur von 1 bis 2·5° dürfte im Winter in den Tonnenräumen bezw. Tonnen recht häufig zu finden sein.

2. Dass die negativen Befunde etwas unsicheres an sich haben: in allen Proben, denen Superphosphatgyps zugleich mit Kainit zugesetzt war, kamen Cholerabacillen nicht zur Entwickelung, bis nach 10 Tagen, und zwar gar nicht wenig, in der angesetzten Probe auftraten. An irgend einer geschützten Stelle haben also Cholerabakterien gelegen, welche der Zerstörung entgangen sind. Nebenbei sei erwähnt, dass von allen am zehnten Tage entnommenen Proben nur die mit Kainitzusatz ein positives Resultat gaben.

3. Die Wirkung des Schwefelsäuretorfes war nicht sehr befriedigend; bei niedriger Temperatur war die Wirkung des 1procentigen Torfes sogar auffallend gering. Wahrscheinlich hängt das damit zusammen, dass der mit Schwefelsäure versetzte Torf bei 1 bis 2·5° C. die Flüssigkeit schlecht annahm, erst nach 24 bis 48 Stunden, also nur sehr wenig Schwefelsäure zur Wirkung kam. Auch in dem 2procent. Torf konnten nach 24 Stunden einmal lebende Cholerabacillen nachgewiesen werden.

In einem Rest der Koth-Urin-Bouillon-Mischung, welche im Zimmer, in einem mit Watte verschlossenen Kölbchen stehen geblieben war, fanden sich nach 6 Tagen noch ziemlich viel lebende Cholerabacillen.

Der nächste Versuch wurde mit 3200^{ccm} Koth-Urin-Cholerabouillon angestellt. 100^{ccm} gebrauchten filtrirt 3·5^{ccm} Normaloxalsäure zur Neutralisation. Als der in einem Kölbchen bei 18 bis 21° C. aufgehobene Rest nach drei Tagen wieder untersucht wurde, gebrauchte er dahingegen 7·5^{ccm} Normaloxalsäure; nach fünf weiteren Tagen war eine Steigerung der Alkalescenz nicht eingetreten.

Wie die Tabelle ausweist, wurden 2 bezw. 3 Procent Schwefelsäure dem Torfmull zugesetzt, und ausserdem noch jeweils dem Torf Zusätze von Superphosphatgyps gegeben. Die eine Hälfte der Schalen wurde bei 2 bis 3° C., die andere bei 18 bis 21° C. aufgehoben; a) bezeichnet die Probeentnahme von der Oberfläche, b) die aus der Tiefe.

Torfart		Die Schalen standen bei 18—21° C.						2—3° C.					
		Cholerabacillen fanden sich nach Tagen:											
		1	2	3	5	$7^1/_2$	14	1	2	3	5	$7^1/_2$	14
TO	a.	+	+	+[1]		+[1]		+	+	+[2]		+	0
	b.	0	+	+	+		0	+	+	+[1]	+[3]	+	
T + 20 % Sup.	a.	0	0	0		+		0	0	0			0
	b.	0	0	+[2]	+[2]	+[2]	0	0	0	+[3]	+[3]	+[2]	
T + 20 % Sup. + 20 % Ka.	a.	0	0	0		0		0	0	0			
	b.	0	0	+	+[1]	0		verfl.	+[2]	+[1]	0	+[1]	0
T 20 %	a.	+	+[2]	0		0		0	0	0[4]		0[4]	
	b.	+[3]	0	0	+	+	0	0	+	+	0		
T 2 % + 20 % Sup.	a.	0	0	0		0		0	0	0[4]		0[4]	
	b.	0	0	0	0			0	0	0[4]	0[4]		
T 3 %	a.	0	0	0[4]		0		0	0[4]	0[4]		0[4]	
	b.	+	+	0	0[4]			0	0[4]	0[4]	0[4]		
T 3 % + 20 % Sup.	a.	0	0[4]	0[4]				0	0	0[4]		0[4]	
	b.	0	0[4]	0[4]	0[4]			0	0	0[4]	0[4]		
Cholerakoth (Controle)		verfl.	+	+	0	0[5]		+	+	+	0	0[5]	

[1] Ziemlich viel, [2] wenig, [3] viel, [4] überhaupt sehr wenig Colon., [5] nach 9 Tagen.

Wenn man von den Proben: Torf + 3 Procent Schwefelsäure bei 18 bis 20° C. am ersten und zweiten Tage absieht, so ist, trotzdem eine Mischung nicht stattgefunden hat, die Kothpartikelchen also bei b) theilweise zu Boden gesunken waren, bei 3 Procent SO_3 keine Cholera mehr gewachsen; überhaupt aber ist bei 3 Procent SO_3 das Wachsthum so stark vermindert, dass eine Reihe der Culturplatten fast ganz ohne Colonieen gefunden wurde.

Ein ebenso günstiges Resultat ist durch 2 Procent Schwefelsäure unter Zusatz von 20 Procent Superphosphatgyps erzielt worden, dahingegen haben alle anderen Zusätze nicht genügt; am schlechtesten hat sich der Torf ohne jeden Zusatz bewährt; in ihm hielt sich die Cholera länger als in der Controle, dem Gemisch von Koth-Bouillon-Cholera. Bemerkenswerth ist überhaupt, dass in „Koth-Bouillon-Cholera" die Bacillen schon abgestorben waren, als noch bei den verschiedensten Zusätzen lebende Bacillen sich fanden. Leider haben wir die Reaction des Gemisches nicht bestimmt. Fränkel-Klipstein machen für diese Erscheinung die zu starke alkalische Reaction verantwortlich, eine Auffassung, der wir uns anschliessen können.

Auch darauf sei hingewiesen, dass die Proben in TO und T + 20 Procent Sup. in diesem Versuch mehr lebende Cholerabacillen enthielten als

in dem vorigen, trotz der gleichen Versuchsbedingungen und trotz der gleichen Alkalität.

Bis jetzt ist nur mit dünnen, sorgsam verriebenen Koth-Choleramassen gearbeitet worden, aus welchen sich höchstens feine Kothpartikelchen absetzten. Die Erfahrungen gerade des vorletzten Winters haben aber gezeigt, dass durchaus nicht selten Cholerabacillen auch in breiigen Ausleerungen, ja sogar in ganz geformten Stühlen enthalten sind. Ausserdem werden gewöhnlich bei Beginn der Erkrankungen an Cholera und Typhus feste oder mindestens breiige Stühle entleert, welche die Krankheitserreger enthalten.

Auf diesen Punkt musste bei den Versuchen um so mehr Rücksicht genommen werden, als bis dahin mit 3 Procent Schwefelsäure ein gutes Resultat erzielt war. Es kam darauf an, ihre „Fernwirkung", ihr Eindringen in die Kothmassen zu bestimmen. Zum Vergleich fanden die in der Tabelle angegebenen Zusätze zum Torf, sowie dieser allein Verwendung.

Torfart		Die Schalen standen bei 18–21°				2–3°			
		Cholerabacillen fanden sich nach Tagen:							
		1	2	3	$5^1/_2$	1	2	3	$5^1/_2$
TO	dünn	+	0	0		+	0	0	
	Koth	+	+[1]	0	0	+	+	+	0
T + 20% Sup.	dünn	0	0	0		0	0	0	
	Koth	+[1]	+[1]	0	0	+	+	+	0
T+20% Sup.+20% K.	dünn	0	0	0		0	0	0	
	Koth	+	+[1]	0	0	+[4]	+[4]	+	0
T 2%	dünn	0	0	0		0	0	0	
	Koth	+[1]	+[1]	0	0	+[4]	+	+[4]	0
T 2% + 20% Sup.	dünn	0	0	0		0	0[3]	0	
	Koth	+[1]	+	+[2]	0	+	+[4]	+[1]	0
T 3%	dünn	0	0	0		0[3]	0[3]	0[3]	
	Koth	+[1]	+[1]	0	0	+[4]	0	0	0
T 3% + 20% Sup.	dünn	0	0[3]	0[3]		0[3]	0[3]	0[3]	
	Koth	+	+	0	0	0	+	+[1]	0
Cholerakoth		+	+	+[1]	0	+[1]	+[4]	+	0

[1] Wenig, [2] eine Colonie, [3] fast steril, [4] ziemlich viel.

Anm.: „Dünn" heisst Proben von Torf, in welchen die dünne Flüssigkeit eingedrungen war.

800^{grm} Koth und Urin wurden mit Cholerabouillon und Leitungswasser so verdünnt, dass 3 Liter Flüssigkeit entstanden, zu deren Neutralisation auf 100^{ccm} Filtrat nur 1·5^{ccm} Normaloxalsäure erforderlich

waren, und welche auf den Cubikcentimeter 10 Millionen Cholerabacillen enthielten. Je 200^{ccm} davon wurden zu 75^{grm} Torf in die Schalen gegeben. Ausserdem aber wurde in den Torf je ein Esslöffel voll dickbreiigen Kothes geschüttet, welchem durch Verreiben mit abgekratzten Choleraagarculturen eine grosse Menge Cholerabacillen beigemengt war, und mit Torf bedeckt. Im Uebrigen war die Versuchsanordnung dieselbe wie früher. Zu den warm gehaltenen Schalen wurde ebenso wie zu den kalt gehaltenen je ein Kölbchen mit dünner Kothbouillonmasse zur Bestimmung der Reaction, und je eine kleine Schale mit einem Esslöffel dicken Kothes gesetzt zur Bestimmung der Zahl der Cholerabacillen im Koth ohne jeden Zusatz. Nach vier Tagen gebrauchte das warm gestandene Kölbchen mit der dünnen Masse auf 100^{ccm} Filtrat 4·3^{ccm} Normaloxalsäure, das kalt gestandene 2·3; nach zwei weiteren Tagen waren 4·6 bezw. 2·6^{ccm} derselben Säure erforderlich.

Die Reihe zeigt zunächst, dass schon nach 24 Stunden in dem dünnen Koth in allen Proben, welche nicht bloss Torf enthielten, die Cholerabacillen abgestorben waren. Dahingegen blieben sie in allen Proben aus dem breiigen Koth, wie immer auch die Zusätze zum Torf waren, mindestens zwei Tage, meistens drei Tage lebendig. Die Desinficientien erwiesen sich also gegenüber dem breiigen Koth machtlos. — Nach $5^1/_2$ Tagen waren die Bacillen zwar überall verschwunden, aber dieses Absterben beruht keineswegs auf der Wirkung der zugesetzten chemischen Agentien, da die Bacillen in der Controle in ganz der gleichen Weise abgestorben waren.

Die höhere Temperatur hatte hier wiederum auf die Cholerabacillen ungünstig, d. h. tödtend eingewirkt.

Bis jetzt war der Versuch noch nicht gemacht, dem Torf grössere Mengen Flüssigkeit zuzugeben, um sein Aufnahmevermögen ad maximum auszunützen und um ihn andererseits gewissermaassen auszulaugen. Möglicher Weise konnte dadurch die Abtödtung der Chlolera in kurzer Zeit erreicht werden.

Zu frischem Koth wurde der Cholerarasen mehrerer Agarculturen hinzugefügt und dann aus Urin und Bouillon mit etwas dünnem Koth und viel Cholera eine Flüssigkeit von ganz leicht alkalischer Reaction hergestellt. Von dem Koth wurden 60^{grm}, von der Urinflüssigkeit 200^{grm} zu 75^{grm} Torf, und zu 75^{grm} Torf mit 20 Procent Superphosphat gesetzt. In vier andere Schalen kamen 50^{grm} Torf, bezw. 50^{grm} Torf mit 20 Procent Superphosphatgyps, sowie 500^{grm} der Cholera-Urinflüssigkeit, so dass der Torf ganz mit Feuchtigkeit durchtränkt war. Nach 48 Stunden wurde dann in den feuchten Torf der letzteren Schalen hinein ein Esslöffel voll dicken Koths mit Cholerabacillen versenkt und in jede Schale

noch 100ccm einer Cholera-Urinbouillon gegeben, von welcher 100ccm 3·6ccm Normaloxalsäure erforderten. Die dünnen Flüssigkeiten enthielten im Cubikcentimeter 3000000 Cholerabacillen.

Torfart	Die Schalen standen bei 18° C. — Cholerabacillen fanden sich nach Tagen					Die Schalen standen bei 3° C. — Cholerabacillen fanden sich nach Tagen				
	1	2	3	5	7	1	2	3	5	7
Torf 0 dünner Koth	+	0	0	0	0	+	+	0	0	0
dicker „	+	+	0	0	0	+	+	+	0	0
T.+20% S. dünner „	+[1]	0	—	0	0	0	+	—	0	0
dicker „	+	+	0	0	0	+	+	+	0	0
Nasse Schalen										
T. 0 dünner Koth	0	Zusatz von Flüssigkeit*:	0	—	0	+[3]	Zusatz von Flüssigkeit*:	0	+[5]	0
dicker „	+	0 Zusatz von neuem Koth:	0	0	0	0	+ Zusatz von neuem Koth:	+	+[5]	0 +[6]
T.+20% S. dünner „	0	Zusatz von 200grm Flüssigkeit:	0	0	0	+[4]	Zusatz von 200ccm Flüssigkeit:	+	0	0
dicker „	0	+ Zusatz von neuem Koth:	+[5] 0	+[6] 0	verfl. +[5]	+	+ Zusatz von neuem Koth:	+ +	+ +	+[6] +[6]
Koth allein (Controle)	0	0	0	0	0	+	+[4]	+[5]	0	+[5]

[1] Vielleicht 10 Colonieen, [2] nicht viele, [3] 1 Colonie, [4] 6 Colonieen, [5] sehr wenig Cholera, [6] nicht wenig.

Zu diesem Versuch ist zu bemerken, dass sich zunächst ein wesentlicher Unterschied bemerkbar machte in der Weise, dass wiederum die Glocken, welche warm gestanden hatten, bald keine Cholerabacillen mehr enthielten; nur in zwei Proben lebten die Bacillen bis zum 5. bezw. 7. Tage; in der Controle aber waren die Kommabacillen schon innerhalb 24 Stunden abgestorben. Dahingegen enthielten die kalt gestandenen Glocken einschliesslich der Controle vom 3. bis 7. Tage Cholerabacillen, wenn auch in geringerer Zahl.

* Die Reaction in den nur Torf und Kothmischungen enthaltenden Schalen war leicht alkalisch. Dahingegen reagirte die Flüssigkeit in den mit Torf und Superphosphat versetzten Schalen am dritten Tage deutlich sauer.

Die grosse Feuchtigkeit in der einen Gruppe der Schalen hat einen wesentlichen Nutzen auf die Abtödtung weder der in der dünnen Flüssigkeit, noch der in dem Koth enthaltenen Bacillen gehabt, höchstens hat sie das Abtödten etwas verzögert. Jedenfalls dringt in Koth, welcher in grösseren Mengen von Flüssigkeiten liegt, das bactericide Agens nicht merklich ein.

Die geringe Verzögerung des Absterbens in den festeren Kothmassen der feuchten Schalen beruht möglicherweise auf der geringeren Erwärmung. Die Zersetzungswärme des Kothes wird in dem gut leitenden nassen Torf intensiver abgeleitet als in dem relativ trockenen Torf.

Das oft rasche Absterben der Cholerabacillen im Koth der Controle, wie das in dem letzten Versuch bei dem warm gehaltenen Koth wieder so deutlich hervortrat, rechtfertigte den Versuch, ob nicht durch einfaches Ablagernlassen der Fäkalien im Torf ein sicheres Absterben der Cholerabacillen erreichbar sei.

Ueber die Ausdauer der Cholerabacillen im Koth giebt es schon eine grosse Zahl von Versuchen, von welchen die meisten eine kurze, andere jedoch eine recht lange Lebensfähigkeit der Cholerabacillen ergeben haben.

Frischer Kinderkoth (hauptsächlich Milchkoth), frischer Koth eines Erwachsenen, und frischer Mischkoth mehrerer Erwachsenen wurden mit den von Agarnährböden abgekratzten Rasen von Cholerabacillen verrieben. Dann wurde Urin mit eben solchen Rasen und einer ganz geringen Menge Koth geschüttelt.

Da sich der Koth als ausreichend alkalisch erwiesen hatte und die Alkalescenz auch im Torf noch zunahm, so liessen wir von jetzt an, d. h. bei diesem und allen folgenden Versuchen die Bouillon vollständig fort. Je 100^{grm} der drei verschiedenen Kotharten wurden das eine Mal direct in zwei Glasschalen, das andere Mal in 50^{grm} Torf gegeben und mit 150^{ccm} des Urins überschüttet; die eine Reihe Schalen wurde bei 18 bis 21°, die anderen bei 5 bis 6° C. aufgehoben.

Das Filtrat von 100^{grm} Kinderkoth bedurfte 6^{ccm}, das von Mischkoth 4^{ccm} Normaloxalsäure. Dahingegen reagirte der Koth des Erwachsenen (starker Fleischesser) sauer; er gebrauchte 4^{ccm} Normalalkali zur Neutralisation (siehe umstehende Tabelle).

In den Schalen ohne Torf bildete der Koth mit dem Urin bald die bekannte übelriechende, dünnschmierige Masse; in den Schalen mit Torf aber hatte der Torf den Urin rasch absorbirt und überdies hatten auch die 100^{ccm} Koth fast das ganze Wasser abgegeben und stellten nach 4 Wochen einen festen, zähen, gelben oder braunen, geruchlosen Streifen von etwa 5^{mm} Dicke dar.

Die Beobachtung ergab:

Koth warm gestanden	Ursprüngl. Anzahl der Cholerabacillen in 1 mg Koth	Nach 24 Stunden	Nach 8 Tagen	Nach 16 Tag.	Reaction nach 16 Tagen in Ccm Normaloxalsäure	Nach 4 Woch.	
Kinderkoth	2500	ungefähr ebensoviel als am Tage vorher	+	0	8·0	0	Immer und überall viel Proteus.
Fleischkoth	3300	auf der Originalplatte 50 Colonieen. I. und II. Verdünnung 0 Cholera	0	+	10·0	0	
Mischkoth	1600	auf der Originalplatte 15 Colonieen. I. und II. Verdünnung 0 Cholera	0	0	—	0	
Kinderkoth + Torf .	wie oben	etwa ebensoviel als am Tage vorher	+	0	7·5	0	
Fleischkoth + Torf .		Originalplatte verflüssigt, 1 Verdünnung, 8 Colonieen	+	0	7·5	verfl.	
Mischkoth + Torf .		überhaupt wenig Colonieen, darunter viel Cholera	0	0	—	„	
Kalt gestanden:							
Kinderkoth	wie oben	ungefähr ebensoviel als Tags vorher. Die Keimzahl auf diesen Platten ist überhaupt erheblich höher als die auf den warm gestandenen.	+	0	—	0	Der Cholerabacillen enthaltende Kinderkoth + Torf wurde am 28. Tage in zwei Theile gebrochen, die Hälfte kalt gehalten (6° C.), die andere Hälfte in den Brütapparat bei 37° C. gebracht. Nach 8 Tagen konnten nicht in dem kalt, aber wohl in dem warm gehaltenen Koth Cholerabacillen nachgewiesen werden. — Wieder 8 Tage später fanden sich in beiden Proben noch lebendige Cholerabacillen.
Fleischkoth			+	0	8·0	0	
Mischkoth			+	0	8·0	0	
Kinderkoth + Torf .			+ [1]	+ [2]	4·0	+ [3]	
Fleischkoth + Torf .			0	0	4·0	0	
Mischkoth + Torf .			0	0	—	0	

nirgends Proteus

nirgends Proteus

[1] Auf II. Verdünnungsplatte noch 25 Colonieen. [2] Auf I. Verdünnung noch ungefähr 50 Colonieen. [3] Auf I. Verdünnung noch 10 Colonieen.

Bei den warm gehaltenen Kothproben des Kinderkothes hatte nach 24stündigem Stehen ein Absterben der Kommabacillen nicht stattgefunden, was bei den anderen beiden Kotharten in bedeutendem Maasse der Fall gewesen war. Aber die wenigen überlebenden Keime dieser Kotharten waren entweder so widerstandsfähig, oder lagen so geschützt, dass sie einmal nach 8, einmal nach 16 Tagen noch auffindbar waren.

Die kalt gestandenen Glocken hatten innerhalb 24 Stunden eine erhebliche Keimabminderung überhaupt nicht erfahren; es macht sich also wiederum die niedrige Temperatur als conservirend in deutlicher Weise bemerkbar.

Der Bacillus proteus hatte sich nur in den warm gestandenen Kothmassen, aber dort sehr reichlich entwickelt. Man hat behauptet, der Proteus behindere erheblich das Wachsthum der Choleramikroben; dagegen zeigten unsere Beobachtungen eine starke Abnahme der Cholera schon bevor der Proteus überhaupt zum Vorschein kam, und ferner entwickelten sich die Choleracolonieen auf den Gelatineplatten ohne jede Störung zwischen den Zügen des Proteus.

Nach acht Tagen war noch in sämmtlichen vier Proben des Kinderkothes Cholera vorhanden, im Fleischkoth nur zweimal, im Mischkoth sogar nur einmal. Das spricht wiederum dafür, dass der Kinderkoth in diesem Falle den Cholerabacillen günstigere Bedingungen geboten hat als die beiden anderen Kotharten. Auffällig ist, dass die Choleraerreger sich in dem im Torf eingebetteten Kinderkoth sechs Wochen hielten und dass sie in dem Koth, welcher die Consistenz zähen fetten Lehms angenommen hatte, sogar 14 Tage lang bei Brutwärme lebendig blieben.

Bemerkenswerth ist ferner die erhebliche Zunahme der Alkalescenz in dem warmgehaltenen Koth gegenüber dem kühl gehaltenen; auch darf der Einfluss nicht übersehen werden, welchen der Torf in dieser Beziehung ausübte; die Zersetzung der Fäkalien geht in ihm anscheinend weniger intensiv vor sich.

Nach diesem Versuch scheint es, als ob der Alkalescenzgrad nicht allein das Absterben beeinflüsst, denn trotzdem der Fleischkoth des Erwachsenen später viel stärker alkalisch war als der Kinderkoth (10:8), waren im ersteren nach 16 Tagen noch lebende Cholerabacillen enthalten, im letzteren nicht mehr. — Man kann hiergegen allerdings einwerfen, der Kinderkoth habe möglicher Weise eine höhere Alkalescenz besessen, welche sich wieder verloren habe, indessen findet sich bei Kinderkoth + Torf und Fleischkoth + Torf dieselbe Alkalescenz und doch blieben in ersterem die Bak-

terien 6 Wochen lebendig, während sie in letzterem bereits nach 8 Tagen abgestorben waren.

Koth ist ein relativer Begriff; das eine Mal ist er der Conservirung der Kommabacillen günstig, das andere Mal ungünstig; es ist sogar wahrscheinlich, dass sich bei demselben Kranken in dem heute entleerten Stuhl die Bakterien vielleicht lange halten, in dem morgen entleerten vielleicht rasch zu Grunde gehen. Schon der Unterschied in den genossenen Speisen, in der Absonderung der Verdauungssecrete, die An- oder Abwesenheit bestimmter Bakterien mit starker chemischer Wirkung u. s. w. vermögen derartige Differenzen hervorzurufen.

Auf die verschiedene Lebensenergie der Cholerabacillen einzugehen, welche auch die Unterschiede in der Langlebigkeit bewirken kann, hat für unsere Zwecke keinen Werth, denn auf die Lebensenergie haben wir keinen Einfluss und bei der Desinfection ist immer von vornherein mit den kräftigsten, widerstandsfähigsten Mikroorganismen zu rechnen.

Das uns zur Verfügung stehende Material, in welchem sich die Bacillen sechs Wochen lebend erhalten hatten, war nach dieser Zeit verbraucht. Wahrscheinlich hätten sich die Bacillen erheblich länger gehalten; hat doch Dunbar, wie Gaffky inzwischen angegeben hat, im Koth einmal nach drei Monaten, einmal sogar noch nach vier Monaten Cholerabacillen aufgefunden. Es ist auch nicht einzusehen, warum dieselben, nachdem sie einmal die für sie gefährlichste Periode des Absterbens während der ersten Tage überstanden hatten, nun nicht noch länger, z. B. über ein Jahr hinaus unter sonst günstigen Umständen lebendig bleiben sollten.

Ein Desinfectionsverfahren muss so eingerichtet sein, dass das Desinfectionsmittel an jeden einzelnen Krankheitskeim mit Sicherheit gelangen kann.

Bei allen den bislang versuchten Verfahren ist dieses Erforderniss nicht erfüllt worden. Weder dringt das Desinficiens, wie wir gesehen haben, in die festeren Fäces hinein, noch zerfliesst der Koth im Torf und bringt so die in ihm enthaltenen Keime in die desinficirende Flüssigkeit hinein, noch auch trocknet der Kot im Torf so aus, dass die Bacillen durch Wassermangel, gegen welchen sie sehr empfindlich sind, zu Grunde gehen.

Hiernach bleibt, um eine sichere Abtödtung aller im Koth enthaltenen Krankheitserreger zu ermöglichen, nichts anderes übrig, als den Koth mit dem Torf allein oder mit Zusätzen ganz innig zu mischen, so dass der Koth in gleicher Weise wie der Torf in feinste Theilchen zerrissen wird.

Löffler und Abel haben absichtlich das Mischen unterlassen, weil ein solches Durchmischen in der Praxis wohl nur in den allerseltensten Fällen durchgeführt werden dürfte. Diese Auffassung ist sicher richtig, wenn man dem Einzelnen die Mischung überlassen wollte. Die Mischung müsste entweder automatisch gleich nach der Defäcation geschehen oder, was besser ist, sie müsste an der Centralstelle vorgenommen werden.

Die Methoden, den Koth zu mischen, können verschiedenster Art sein; es mag sich z. B. ein Desintegrator, oder ein ihm ähnliches Instrument empfehlen; nützlich ist es vielleicht, die Mischung mit einer Schnecke vorzunehmen, die zu gleicher Zeit die Fäkalien und den Torf mischt und aus dem Kothreservoir herauf schraubt, doch liegen uns diese Fragen hier fern.

Für unsere Versuche haben wir zunächst in den Glasschalen mit Holzspateln die Fäkalien und den Torfmull mit oder ohne Zusätze untereinander gemengt und das grobe Gemisch in eine Fleischhackmaschine hineingegeben, wie sie in den Haushaltungen zum Zerkleinern des Fleisches üblich ist. Diese bewirkt eine sehr innige Mischung des Kothes und des Torfes und schiebt das Product in Gestalt eines „Presstorfes“ von 2 zu 6 ^{cm} Seite heraus.

Aus der Mitte dieser Stücke wurden von den verschiedensten Stellen in bestimmten Zeiten Proben — wieder jedesmal ungefähr 1 ^{ccm} — herausgenommen und sowohl direct in Gelatine übertragen, um zu Plattenculturen verwendet zu werden, als auch in Peptonbouillon bezw. Peptonwasser gegeben, von wo aus dann ebenfalls Plattenculturen gemacht wurden.

Für die erste Versuchsreihe wurde Torf ohne Zusätze verwendet. Der Koth wurde wie immer mit den von Agarculturen abgekratzten Cholerarasen ohne Zusatz von Bouillon angerieben; trotz dieser Vorsicht war die Alkalescenz in einigen Fällen beträchtlich. Dieselbe erklärt sich durch die Sommerwärme, welche dem in einem Nachtgeschirr aufgehobenen Kinderkoth eine lebhafte Bakterienentwickelung in kurzer Zeit gestattete. Der Urin wurde ebenfalls ohne Bouillonzusatz in den Torf hineingeschüttet, wenn der Koth gerade hineingegeben war. Es verhielt sich Torf:Koth:Urin wie 1:2:4.

Da nicht anzunehmen ist, dass in der Praxis der Koth immer sofort nach der Entleerung mit Torf gemischt wird, so wurde er 0—9 Tage zwischen Torf gelagert aufgehoben und dann erst gemengt. In dieser Zeit starb eine grosse Anzahl der Cholerabacillen ab, die Colonnen 4 und 6 der Tabelle geben darüber Auskunft.

In der folgenden Tabelle sind vier Versuche zusammengestellt, welche die Einwirkung des innigen Mischens von Cholerakoth und Torf ohne Zusatz

zeigen sollen. Es sei erwähnt, dass von jetzt ab stets alle Schalen während der Zeit der Einwirkung des Desinfectionsmittels im Eisschrank, d. h. bei ungefähr 4° C. aufgehoben wurden, weil sich uns diese Temperatur als am besten conservirend gezeigt hatte.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Versuchsreihe	Gramme Koth in jeder Glocke	Das Filtrat von 100 grm Koth gebrauchte ccm Normaloxalsäure	Zahl der Cholerabakterien sofort nach der Mischung der Cultur mit d. Koth in einer Platinöse	Der Koth hat vorher zwischen Torf bei 3° C. gelegen Tage:	Zahl der Cholerabacillen in dem Koth gerade vor d. Mischen mit dem Torf	Resultat nach 1 Tag	Resultat nach 2 Tagen	Resultat nach Tagen
I. Vers.	60	8·0	215 000	2	34 000	+		4 T.: 0
II. „ a	50	10·0	200 000	1	60 000	+	0	7 T.: 0
b	50	—	200 000	5	0!	—	0	3 T.: 0
III. „ a	60	3·6	40 000	0	40 000	+ viel	+	6 T.: 0 9 T.: 0
b	50	—	40 000	4	0!	0	0	4 T.: 0
IV. „	160	9·5	926 000	9	0!	+ aber wenig	—	5 T.: 0 8 T.: 0

Versuch II u. III sind Doppelversuche; die eine Hälfte des angerührten Kothes und Urins blieb 4 bezw. 5 Tage stehen, ehe die Mischung vorgenommen wurde.

Als Resultat aus den sechs Versuchen ergiebt sich, dass in drei Fällen schon bei Beginn des Versuchs keine Cholerabakterien mehr gefunden werden konnten, sie waren während des Lagerns im gehäuften Koth zu Grunde gegangen. Die letzte Beobachtung (Versuch IV) zeigt indessen, dass aus einer dieser Proben 24 Stunden nach der innigen Mischung mit Torf Cholerakeime wuchsen. Es müssen also an irgend einer Stelle des gehäuften Kothes doch noch Kommabacillen vorhanden gewesen sein, und die innige Berührung mit Torf genügte in diesem Falle nicht, um innerhalb 24 Stunden die wenigen Choleramikroben abzutödten.

Bei den restirenden drei Versuchen, in welchen gleichfalls relativ wenig Bacillen im Koth waren, blieben jedes Mal die Keime mindestens 24, in einem Falle aber 48 Stunden am Leben, später, am sechsten Tage konnten sie nicht mehr gefunden werden; hierbei ist zu bedenken, dass die im blossen Koth vergrabenen Bacillen, wie aus der zweiten Hälfte des Versuches III folgt, auch schon in vier Tagen abgestorben waren; die Höhe der Alkalescenz scheint von durchschlagendem Einfluss nicht gewesen zu sein.

Rechnet man hierzu die geringen Resultate der zahlreichen Versuche des ersten Theiles der Arbeit mit Torf allein (ohne Zusätze) selbst an den Stellen, wohin durch die Capillarwirkung grössere Kothpartikelchen nicht gebracht werden konnten, so ergiebt sich: dass bei Mischung des Kothes mit Torf allein zwar in manchen Fällen die Abtödtung der Cholerabacillen gelingt, dass aber in anderen Fällen die Cholerabacillen lebendig bleiben.

Die Lebensdauer der Cholerabacillen im Torf hängt ausser von der Lebensenergie von unberechenbaren Zufälligkeiten ab. Es sprechen hier mit, die Art des Torfes, die Art des Kothes — von ersterem wird die folgende Versuchsserie ein lehrreiches Beispiel geben, bezüglich des letzteren zeigt der Dauerversuch mit Koth vom Kind, Erwachsenen und mit Mischkoth, wie gross die Differenzen sein können, — die Lagerung der Bacillen, die Alkalescenz des Kothes, des Urins, zufällige Beimischungen von Asche, Erde, Laugen u. s. w., die sich nie ganz von den Tonnen bezw. Gruben fernhalten lassen, und manches Andere.

Darf man auch dem Torf als solchem eine gewisse keimtödtende Kraft beimessen, die vielleicht im Stande ist den blank daliegenden Cholerakeim zu tödten, so ist diese doch so schwach, dass bereits geringe, den Cholerabacillen günstige Bedingungen genügen, sie aufzuheben.

Aus Allem folgt der Schlusssatz:

Die innige Mischung von Torfmull ohne Zusätze mit den Fäkalien genügt zu einer raschen, **sicheren** Abtödtung der Cholerabacillen nicht.

Kann mit Torf allein eine sichere Desinfection nicht erzielt werden, so erübrigt es nach Zusatz von Superphosphatgyps zum Torf, das Mischverfahren mit Cholerakoth anzuwenden.

Ueber die Versuchsanordnung ist nach den vielfachen Erörterungen auf den vorhergehenden Seiten nichts mehr zu sagen.

Auch dürfte es genügen, nachdem im ersten Theil jedes einzelne Experiment besprochen ist, eine grössere Reihe von Versuchen hier, wie schon bei der Torfmischung allein, in eine Tabelle zusammenzufassen.

Versuche I und II sind wiederum Doppelversuche, indem die eine Hälfte der angerührten Fäkalien erst am folgenden Tage mit Torf und Superphosphatgyps gemischt wurde.

Die Tabelle zeigt, dass stets mit relativ grossen Kothmengen, $^1/_3$—$^1/_2$ der Kothmasse eines Erwachsenen, in jedem Theil eines Einzelversuches gearbeitet ist; das Verhältniss des Kothes war dasselbe wie früher: 1 Gewichtstheil Torf zu 2 Theilen Koth und 4 Theilen Urin. Das Gewicht des Kothes, welcher durchschnittlich entleert wird, kann man nach den

Versuchsnummer und Art des Torfmulls	Gramme des in jede Glocke gebrachten Kothes	Das Filtrat von 100 grm Koth gleich nach Zugabe der Cholera-bacillen gebrauchte ccm Normal-oxalsäure	Bakterienzahl gleich nach der Zugabe der Cholera-rasen zum Koth in einer Oese	Der Koth hatte vor d Mischung gestanden bei 4° C Tage:
I. Controle, d. h. Koth ohne Torf oder sonstigen Zusatz . . .	70	3·6	510 000	—
a. T. O.	70	3·6	510 000	0
T. + 10 Procent Sup. . .	70	3·6	510 000	0
b. T. O.	70	?	—	1
T. + 10 Procent Sup. . .	70	?	—	1
II. Controle, d. h. Koth ohne Torf oder sonstigen Zusatz . . .	55	7·6[1]	1 340 000	—
a. T. O.	55	7·6	1 340 000	0
T. + 10 Procent Sup. . .	55	7·6	1 340 000	0
b. T. O.	55	?	—	1
T. + 10 Procent Sup. . .	55	?	—	1
III. Controle, d. h. Koth ohne Torf oder sonstigen Zusatz . . .	50	1·0	277 000	—
T. O.	50	?	—	1
T. + 10 Procent Sup. . .	50	?	—	1
IV. Controle, d. h. Koth ohne Torf oder sonstigen Zusatz . . .	80	5·0	650 000	—
T. O.	80	?	—	1
T. + 20 Procent Sup. . .	80	?	—	1
T. + 20 Procent Kainit .	80	?	—	1
V. Controle, d. h. Koth ohne Torf oder sonstigen Zusatz . . .	60	6·0	—	1[2]
T. O.	60	6·0	—	1
T. + 20 Procent Sup. . .	60	6·0	—	1
T. + 20 Procent Kainit .	60	6·0	—	1

[1] Sowohl bei Rosolsäure als Lackmus-Zusatz.

[2] In Versuch V wurde der gemischte Torf mit Cholera u. s. w. des vorigen beschüttet wurde. Das Filtrat von 100 grm T. O. von Versuch IV bedurfte beim Beginn T. + 20 Procent Kainit 5·4 ccm Normaloxalsäure zur Neutralisation, nachdem die Torfschalen, Sämmtliche Schalen, auch die mit Superphosphatgyps, rochen, wenn auch nicht stark, so

Bakterienzahl in einer Oese Koth gerade vor der Mischung mit dem Torf	Resultat nach 1 Tag	Resultat nach 2 Tagen	Resultat nach 3 Tagen	Resultat nach 5 Tagen	Resultat nach 6 Tagen
—	38000—86000				
510 000	0	0			
510 000	0	0			
38 000—86 000	0	0			
—	+	0			
—	0	0			
1 340 000	+	0	0	0	
1 340 000	+	+	0	0	
0!	0	0	0	0	
0!	+	0	0	0	
—	25 000	77 000	5000	100	0
75 000	0	0	0	0	
75 000	0	verflüssigt	0	0	
—	10 000	vorhanden	vorhanden	vorhanden 500 Colonieen	
10 000	0	0	0	0	
10 000	0	0	0	0	
10 000	0	0	0	0	
5600	200—300	0	0		
5600	0	0	0		
5600	0	0	0		
5600	+	0	0		

Versuches benutzt, so dass der ursprünglich verwendete Torf zweimal mit Urin u. s. w. des neuen Versuches Nr. V 5·2 ccm, von 100 grm T. + 20 Procent Sup. 4·2 ccm, von 100 grm die bis dahin bei + 7° C. gestanden hatten, eine Nacht bei 22° C. aufgehoben waren. doch deutlich nach Ammoniak.

Angaben verschiedener Autoren mit etwa 150 grm annehmen, der dabei entleerte Urin soll das Doppelte, also 300 grm ausmachen. Pfuhl fand, dass in eine Casernengrube, von welcher das Pissoir abgetrennt war, durchschnittlich 400 grm täglich von jedem Soldaten entleert wurden. Nach Flügge, Grundriss der Hygiene, beträgt die Menge Torfmull, welche zugesetzt wird, 50 grm. Dieselbe Angabe ist uns von der Deutschen Landwirthschafts-Gesellschaft, Sonderausschuss für Abfallstoffe, gemacht worden; weiter theilt uns die Closettfabrik von Fischer-Bremen mit, dass ihre automatischen Apparate 30 grm Torfmull auswerfen. Es stellt sich hiernach in der Praxis das Verhältniss von Torf zu Koth zu Urin, wie 1:3:6, bezüglich wie 1:5:10, bei unseren Versuchen aber wie 1:2:4, also um mindestens $^1/_3$ günstiger, ein Factor, welcher bei der Abschätzung unserer Versuchsresultate mit in Rücksicht zu ziehen ist.

Die Resultate zeichnen sich durch eine gewisse Ungleichmässigkeit aus. Zunächst ist zu constatiren, dass bereits in dem Koth allein, welcher als „Controle" in einer kleinen Glasschale im Eisschrank bei + 4° C. neben den übrigen Glasschalen stand, oft ein rapides Absterben, z. B. in 24 Stunden von über $1^1/_4$ Million bis fast auf 0 statt hatte bei starker Alkalescenz der Fäkalien (Versuch II).

In einem anderen Falle (Versuch IV) sank im Koth die Zahl von 650 000 in 24 Stunden auf 10 000, in einem dritten bei geringer Alkalescenz von 277 000 in derselben Zeit auf 75 000.

Die Einwirkung des Superphosphats, zu 10 Procent dem Torf beigemischt, ist eine sehr geringe, sie macht sich in fünf Versuchen in der Weise geltend, dass dreimal nach 24 Stunden und einmal nach 48 Stunden Cholerabacillen lebendig geblieben sind, während sie in den zu den gleichen Versuchen nur mit Torf angestellten Controlversuchen bloss einmal und zwar 24 Stunden am Leben blieben. Hierzu kommt noch, dass im Versuch II, zweite Hälfte, der Koth vor der Mischung so wenig Cholerabacillen enthielt, dass sie nicht nachgewiesen werden konnten; als aber dieser Koth mit Torf und 10 Procent Superphosphat zermahlen war und 24 Stunden gestanden hatte, gelang der Nachweis.

Sieht man sich die Tabelle an, so scheint es, als ob, wie schon früher erwähnt, der Superphosphatgyps in kleinen Dosen eine conservirende Wirkung ausübt, die zum Theil in der Bindung des entstehenden, die Cholerabacillen schädigenden Alkalis beruht. Indessen sind gerade in dem Versuch mit dem höchsten Alkaligehalt die Cholerabacillen auch in der Torfprobe lebend geblieben; man darf aber nicht vergessen, dass die

Cholerabacillen eine sehr hohe Alkalescenz vertragen, wenn diese durch Ammoniak und Ammoniaksalze erzeugt wird.

Man könnte sagen, der Koth werde in der Grube oder Tonne gleich mit Torf zusammengebracht und eine Alkalescenz von 7·6, wie bei unserem Versuch II, sei selten, oder komme in der Praxis nicht vor. Diese Annahme trifft nicht zu; ob das Vorkommniss selten oder häufig ist, hat bei dem Suchen nach einem Desinfectionsmodus keinen Einfluss; auch den seltenen Fällen muss die Desinfection gewachsen sein. Ferner wird in der Tonne oder Grube die Zersetzung und damit die Steigerung der Alkalität gleichfalls vor sich gehen, denn der Torf kann einen Einfluss bis in die Tiefe der Kothballen oder Kothmassen nicht geltend machen und die Untersuchungen des verflossenen Herbstes und Winters haben gezeigt, dass auch im geformten Koth Cholerabacillen enthalten sein können.

Günstigere Resultate sind mit Zusatz von 20 Procent Superphosphatgyps erreicht. In dem Doppelversuch (IV und V), wo sich die Cholera in dem Koth selbst das eine Mal mindestens fünf Tage, das andere Mal einen Tag gehalten hatte, sind beide Male in den mit Superphosphatgyps angesetzten Proben schon nach 24 Stunden keine Cholerabacillen mehr nachzuweisen gewesen; aber dasselbe ist in diesem Versuch auch eingetreten nach dem Mischen mit Torf allein; ja sogar nach Zusatz von Kainit ist nur in einem Falle die Cholera lebend geblieben. Sehr beweisend sind also diese beiden Experimente nicht, und es könnte fast scheinen, als ob sie noch mehr an Werth verlieren, wenn man die früheren Versuche des ersten Theiles ansieht: die dünne Cholerabrühe drang in den mit Superphosphatgyps getränkten Torf ein, und trotzdem blieben nicht selten die Cholerabacillen auch bei erheblich höheren Superphosphatprocenten, bis zu 100 Procent, am Leben.

Allerdings ist bei diesen früheren Versuchen, wie bereits erwähnt, zu berücksichtigen, dass der Superphosphatgyps in dem Torf ungleichmässig vertheilt ist und es so kommen kann, wenn keine mechanische Mischung statt hat, dass ein Cholerabacillus an einer Stelle liegt, welche von Superphosphatgyps frei ist. Bei innigem Mischen muss diese Fehlerquelle fortfallen.

Ein vergleichender Versuch konnte darüber Aufschluss geben.

In je 25 ^{grm} Torf mit den in der Tabelle angegebenen Zusätzen wurden 100 ^{ccm} einer Mischung von Cholerarasen, Urin und etwas Koth gegeben; 1 Oese Mischung enthielt 28 000 Cholerabacillen, 100 ^{ccm} Filtrat gebrauchten zur Neutralisation 9·2 ^{ccm} Normaloxalsäure. Ausserdem wurden in den Torf 50 ^{ccm} Koth gelegt, der in 1 Oese 396 000 Cholerabacillen enthielt und der 2·8 ^{ccm} Normaloxalsäure auf 100 ^{ccm} zu seiner Neutralisation

bedurfte. Von je zwei so beschickten Schalen blieb die eine, so wie sie war, im Eisschrank stehen; der Inhalt der anderen Schale erhielt ein grosses Stück mit dem erwähnten Koth beschmierten Zeitungspapieres, wurde durch die Fleischhackmaschine gemischt und ebenfalls bei 4° C. aufgehoben. In den angegebenen Zeiten wurden von den Kothhaufen und von dem durch die Urinflüssigkeit angefeuchteten Torf der einen Reihe von Schalen geringe Mengen sowohl direct zu Plattenculturen verarbeitet, als auch zunächst in Peptonwasserröhrchen gegeben.

Aus den Glocken, welche die Mischung enthielten, wurden von verschiedenen Stellen Torfbröckchen und Fetzen des Papieres entnommen und in gleicher Weise verarbeitet.

Cholerabacillen fanden sich nach Tagen:

Art der Probe		1	2	4
Controle (dicker Koth)		+ zahlreich	+ wenig zahlr.	0
T. O.	I dicker Koth .	+	+	+
	I feuchter Torf	+	+	+
	II Mischung . .	+	+	+[1]
T. + 20 Procent Sup.	I dicker Koth .	+	0	0
	I feuchter Torf	+	0	0
	II Mischung . .	+ sehr selten	+ 0	0[2]
T. + 40 Procent Sup.	I dicker Koth .	+	0	+
	I feuchter Torf	0		0
	II Mischung . .	0	0	0[3]
T. + 60 Procent Sup.	I dicker Koth .	+	+	0
	I feuchter Torf	+	+	0
	II Mischung . .	0	0	0[4]

[1] Nur durch Peptonwasserröhrchen nachweisbar. [2] Die Zahl der Colonieen überhaupt ist geringer als bei Mischung T. O. [3] Ueberhaupt wenig Colonieen. [4] Steril.

Der Versuch beweist, dass wirklich der feuchte Torf auch bei hohen Procenten von Superphosphatgypszusatz noch 48 Stunden lang lebende Cholerabacillen enthalten kann, während nach der Mischung schon nach 24 Stunden bei 40 und 60 Procent, und in 48 Stunden bei 20 Procent alle Cholerakeime abgestorben waren.

25 grm Torf der vier Mischungen wurden am vierten Tage den Schalen entnommen, ausgepresst, und die Reaction durch Titriren bestimmt.

Die Menge der ausgepressten Flüssigkeit betrug jeweils ungefähr 5 grm. Berechnet man auf 100 grm Flüssigkeit, so erforderte die Mischung Torf ohne Zusatz: 0·6 ccm Normaloxalsäure, Torf + 20 Procent Super-

phosphatgyps: 0·8 ccm Normaloxalsäure, Torf + 40 Procent Superphosphatgyps: 2·8 ccm Normallauge und Torf + 60 Procent Superphosphatgyps: 3·2 ccm Normallauge.

Die Bestimmung der Reaction in dem Torf hat selbstverständlich, da der Torf nicht völlig ausgepresst wurde, nur sehr bedingten Werth, aber sie genügt zum Vergleich der einzelnen Torfarten unter einander. 25 grm Torf mit 100 grm nicht sterilisirten Wassers ergaben nach 24 Stunden in der ausgepressten Flüssigkeit eine neutrale Reaction. Durch den Zusatz des alkalisch reagirenden Kothes und Urins, wurde unter entsprechender Einwirkung der Kothbakterien in dem Torf ohne Zusatz und mit Zusatz von 20 Procent Superphosphatgyps eine geringe Alkalescens erzeugt, während höhere Procente Superphosphatgyps eine so starke Säuerung bewirkten, dass fast alle Mikroorganismen des Kothes nach vier Tagen in dem Torf zu Grunde gegangen waren.

Nach diesem günstigen und einwandsfreien Versuch war es an der Zeit, auch mit Typhusbacillen zu experimentiren.

In je 25 grm Torf allein und mit den in der Tabelle bezeichneten Zusätzen schütteten wir 50 grm gekochten Kothes (eines Erwachsenen), der in einer Oese 1 188 000 Typhusbacillen enthielt und von welchem 100 grm 1·8 ccm Normaloxalsäure erforderten, nebst 100 ccm gekochten Urins, dessen Alkalescenz 9·2 ccm Normaloxalsäure auf 100 ccm betrug, und der in einer Oese 180 000 Typhusbacillen enthielt. Die Massen wurden nebst Stücken mit Typhuskoth beschmierten Zeitungspapieres in der Fleischhackmaschine gemischt, bei 4° C. aufgehoben und in den entsprechenden Zeiten in der üblichen Weise auf Typhusbacillen untersucht.

Typhusbacillen fanden sich nach Tagen:

Bezeichnung der Proben	1	2	4
Koth gekocht	0	0	0
Urin gekocht	0	0	—
Koth + Typhus	1 589 000	sehr viel, nicht gezählt	sehr zahlreich, nicht gezählt
Mischung T. O.	+ [3]	+ [3]	+ [2]
„ T. + 20 Procent Sup. . .	+ [1]	0	0 [5]
„ T. + 40 „ Sup. . .	+ [4]	0	0 [6]
„ T. + 60 „ Sup. . .	0	0	0 [6]

[1] Ziemlich viel. [2] Viel. [3] Sehr viel. [4] Sehr selten. [5] Wenig Colonieen. [6] Steril.

Das Resultat ist ein recht befriedigendes. Bereits nach 24 Stunden waren fast alle Typhuskeime in dem 40 proc. Torf abgestorben, nach

48 Stunden waren sie auch aus dem 20 proc. Torf verschwunden, während sie in dem Torf ohne Zusatz noch nach vier Tagen in grossen Massen enthalten waren.

Nach 48 Stunden wurden von jeder Mischung 25 grm ausgepresst:

1. T. O. ergab 3 ccm; 100 ccm hätten gebraucht 3·7 ccm Normalsäure.
2. T. + 20% S. „ 2 „ ; 100 „ „ „ 3·5 „ „
3. T. + 40% S. „ 1 „ ; 100 „ „ „ 6·0 „ „
4. T. + 60% S. „ 5 „ ; 100 „ „ „ 2·2 „ Normallauge.

Die Reaction kann die Veranlassung zum Absterben allein nicht sein, denn im Koth allein existirten die Bacillen bei einer Alkalescenz von 1·8; im Torf ohne Zusatz gemischt war die Alkalescenz derjenigen im Torf mit 20 Procent Superphosphatgyps gleich, im ersteren Falle war keine Abminderung der Typhusbacillen zu bemerken, im letzteren sank die Zahl bis zum vierten Tage auf Null; worauf die hohe Alkalität bei 40 Procent Superphosphatgyps beruht, lässt sich nicht sagen, da nicht täglich, sondern nur einmal die Reaction bestimmt worden ist. Die Acidität von 2·2 ccm Normallauge bei 60 Procent Zusatz war den Bakterien ebenfalls ungünstig.

Els Endergebniss dieser Versuche stellt sich heraus, dass bei der von uns angewendeten Versuchsanordnung, Torfmull, welcher 20 Procent Superphosphatgyps enthält, **nach inniger Mischung** mit dem Koth im Stande ist, Cholerabacillen und Typhusbacillen in zwei Tagen zu tödten. Bei Zusatz von 40 Procent Superphosphatgyps und **inniger Mischung** sind die Cholerabacillen in 24 Stunden, die Typhusbacillen in 48 Stunden abgestorben.

Bei den hohen Procenten von Superphosphatgyps, welche für eine sichere Desinfection von Typhus und Cholera nothwendig sind, fragt es sich, ob nicht mit Schwefelsäure, die billig ist und dem Mull leicht beigemengt werden kann, günstigere Resultate zu erzielen sind. Umsomehr waren dahingehende Versuche gerechtfertigt, als schon bei den früheren Versuchen, bei welchen die cholerabacillenhaltige Flüssigkeit von dem Torf aufgesogen wurde, nach Schwefelsäurezusatz die Cholerabacillen bald verschwanden.

100 grm Koth wurden sterilisirt, dazu wurden Cholera- und Typhusreinculturen gemischt und 200 ccm nicht sterilen, aber vor wenig Stunden entleerten Urins hinzugegeben; 100 grm nicht sterilen Kothes unterlagen derselben Behandlung. Die Zahl der Cholerabakterien in einer Oese Koth betrug 538 000, der Typhusbacillen 595 000. Der ungekochte Koth bedurfte auf 100 grm 3·0 ccm, der ungekochte Urin 0·6 ccm Normaloxalsäure zur Neutralisation.

Je 50 grm Koth und 100 grm Urin wurden in Torfmull geschüttet, der mit 1 Procent und mit 3 Procent Schwefelsäure (SO_3) getränkt war, sofort innig gemischt und bei 4° C. aufgehoben. Dabei stellte sich heraus, dass nach 48 Stunden in dem Torf mit 1 Procent Schwefelsäure die Typhusbacillen noch nachweisbar waren, dass sie hingegen in dem Torf mit 3 Procent Schwefelsäure schon nach 24 Stunden fehlten; die Cholerabacillen aber waren nach 24 Stunden überall verschwunden.

Ein Unterschied zwischen sterilisirtem und nicht sterilisirtem Koth konnte nicht constatirt werden, es sei denn, dass das Auffinden der Typhusbakterien im nicht sterilisirten Koth erhebliche Schwierigkeiten machte. Die Colonieenzahl bei 3 Procent Schwefelsäurezusatz war überhaupt sehr gering.

Ein zweiter Versuch, welcher unter ähnlichen Bedingungen angestellt war, gab ein gleiches Resultat. Das Filtrat von 100 grm des ungekochten Kothes gebrauchte zur Neutralisation 0·6, des gekochten Kothes 0·1, des gekochten Urins 0·2 ccm Normaloxalsäure, während der ungekochte Urin 0·4 ccm Normalalkali zur Neutralisation beanspruchte. Die Menge der Cholerabacillen in einer Oese ungekochten Kothes betrug 6·6 Millionen, der Typhusbacillen 1·6 Millionen, im gekochten Koth 554 000 und 161 000.

Cholera- und Typhusbacillen fanden sich nach:

	1 Tag		2 Tagen	
	Cholera	Typhus	Cholera	Typhus
Controle ungekochter Koth	600 000	600 000	0	vorhanden
Mit Torf ohne Zusatz	0	+	0	+
„ „ „ „ + 1 Proc. SO_3	0	+	0	?[1]
„ „ „ „ + 3 „ „	0[2]	nicht zu finden	0[2]	0[2]
„ „ „ „ + 5 „ „	0[3]	0[3]	0[3]	0[3]
Controle gekochter Koth	346 000	173 000	320 000	160 000[4]
Mit Torf ohne Zusatz	0	+	0	+
„ „ „ „ + 1 Proc. SO_3	0	+	0	+
„ „ „ „ + 3 „ „	0[5]	0[5]	0[5]	0[5]
„ „ „ „ + 5 „ „	0[5]	0[5]	0[5]	0[5]

[1] Bei der grossen Zahl der Colonieen nicht mit Sicherheit mehr zu finden. [2] Colonieenzahl sehr vermindert. [3] Steril. [4] Nach 11 weiteren Tagen noch eine Cholera- und viele Typhuscolonieen. [5] Steril.

In den folgenden Versuchen ist nur mit gekochtem Koth gearbeitet worden, weil es unmöglich ist, zwischen den stark wuchernden Kothbacillen den Typhus mit Sicherheit zu diagnosticiren.

Versuch I. Zur Verwendung kamen je 40 grm Koth, 80 grm Urin, 20 grm Torf.

Das Filtrat von 100 grm gekochten Kothes, sowie des gekochten Urins, erforderten 0·2 ccm Normalnatronlauge. Nach Zusatz der Rasen von Agarculturen waren in in einer Oese Koth enthalten: 1 Million Cholera- und 1 Million Typhusbacillen.

In Versuch II war unter sonst gleichen Bedingungen für Neutralisation des Kothes 0·8 ccm, des Urins 2·0 ccm Normaloxalsäure nothwendig. Die Zahl der Cholerabacillen betrug $2^1/_2$ Million, der Typhusbacillen 900 000. (Vgl. Tabelle auf folgender Seite.)

In beiden Versuchen tritt ebenso wie in den vorhin besprochenen deutlich zu Tage, dass die Cholerabacillen in dem gekochten Koth der Controle sich erheblich besser halten als im ungekochten. Ob die hohen Zahlen der Controle des letzten Versuches am zweiten und dritten Tage auf einer Vermehrung, oder auf einer zufälligen Anhäufung eingesäeter Bacillen beruhen, lässt sich nicht entscheiden.

Ganz gleichmässig ist überall die Cholera abgestorben und zwar auch in den nur mit Torf ohne Zusatz beschickten Proben, und ebenso gleichmässig fehlt der Typhus dort, wo die 3procentige Schwefelsäure eingewirkt hat. Bei 1 Procent Schwefelsäure war der Typhusbacillus in dem einen Versuch drei Tage hindurch reichlich vorhanden, während er in dem anderen Versuch sowohl bei 0·5 als 1 Procent am dritten Tage verschwunden war.

Mit diesem Erfolg stimmen die beiden früheren Versuche ebenfalls überein und man darf sagen, dass die Grenze für eine sichere Abtödtung der Typhusbacillen zwischen 3 Procent und 1 Procent Schwefelsäure, aber näher nach 1 Procent hin liegt.

Der nächste Versuch sollte diese Grenze noch näher bestimmen.

Er wurde in doppelter Ausführung gemacht, indem das eine Mal Kinderkoth, das andere Mal Koth vom Erwachsenen zur Verwendung kam. Der gekochte Kinderkoth bedurfte zur Neutralisation 11·4 ccm, der gekochte Koth des Erwachsenen 4·0 ccm Normaloxalsäure, der gekochte Urin aber 0·3 ccm Normallauge.

Der Koth vom Kind enthielt in einer Oese 552 000 Cholera- und 782 000 Typhusbacillen, der Koth vom Erwachsenen 945 000 und 1 215 000 Mikroben.

Ausser dem hellen, leichten, faserigen Torfmull kam in diesem Versuch noch ein Torfmull zur Verwendung, welcher uns von dem Torfstreu- und Mullwerk Haspelmoor in Oberbayern zugeschickt war. Der Torf war dunkel, fein, krümlich, nicht faserig, er nahm Feuchtigkeit schwerer

Versuch I.

	Cholera- und Typhusbacillen fanden sich nach:						
	1 Tag		2 Tagen		3 Tagen		
Controlen							
Gekochter Koth	0 Bakterien		0 Bakterien		0 Bakterien		
Gekochter Urin	0		0		0		
	Cholera	Typhus	Cholera	Typhus	Cholera	Typhus	
Koth gekocht + Cholera + Typhus	239 400	239 400	2160	316 440	1285	539 700	nach zwei weiteren Tagen noch viel Cholera und Typhus
Proben							
Koth gekocht, Torf ohne SO_3	0	+	0	+	0	+	
„ „ „ mit 0·5 Procent	0	+	0	+	0	0	
„ „ „ „ 1 „	0	+	0	+	0	0	
„ „ „ „ 3 „	0	0	0	0	0	0	die Platten waren steril
„ „ „ „ 5 „	0	0	0	0	0	0	die Platten waren steril

Versuch II.

Controlen							
Gekochter Koth	0		0		verunreinigt, Kokken		
Gekochter Urin	0		0		0		
	Cholera	Typhus	Cholera	Typhus	Cholera	Typhus	
Koth gekocht + Cholera + Typhus	900 000	1 700 000	2 400 000	1 585 000	3 400 000	3 400 000	
Proben							
Koth gekocht ohne SO_3	0	+	0	+	0	+	
„ „ mit 0·5 Procent	0	+	0	+	0	+	
„ „ „ 1 „	0	+	0	+	0	+	
„ „ „ 3 „	0	0	0	0	0	0	die Platten waren steril
„ „ „ 5 „	0	0	0	0	0	0	die Platten waren steril

an, als der bis dahin von uns verwendete Torf und vermochte das $4^1/_2$-fache seines Gewichtes an Wasser aufzusaugen. 25 grm Mull 24 Stunden mit 100 grm Wasser gestanden, ergaben ausgepresst ein neutrales Filtrat.

Durch gütige Vermittelung des Herrn Dr. Vogel war uns ein schwefelsäurehaltiger Torf zur Verfügung gestellt aus Helenaveen in Holland; derselbe war ganz trocken anzufühlen — der uns von Prof. Pfeiffer gefertigte Schwefelsäuretorf, welcher ursprünglich feucht war, wurde später auch ganz trocken. — Der holländische Torf war als „Mull" noch zu grob, enthielt über wallnussgrosse Stücke, ist also als Closettorf noch verbesserungsbedürftig.

Nach der Analyse von Herrn Prof. Pfeiffer-Jena enthielt derselbe 2·1 Procent freie SO_3, 2·95 Procent freie SO_3 und SO_3 in Form löslicher Salze. Die Trockensubstanz — nicht genau zu bestimmen wegen des Verkohlens — betrug ungefähr 69·5 Procent, der Torf vermochte die 6·8fache Menge Wasser aufzunehmen.[1] (Siehe nebenstehende Tabelle.)

25 grm des hier verwendeten gewöhnlichen (faserigen, hellen) Torfmulls — ungefähr entsprechend dem Torfmull Nr. I, welcher im Laufe der Experimente verbraucht war — 24 Stunden mit 100 ccm Wasser gestanden und dann ausgepresst, ergaben 8 ccm Flüssigkeit, von welcher 5 ccm 0·2 ccm $^1/_{10}$ Normallauge erforderten, auf 100 ccm Filtrat wären somit 0·4 ccm Normallauge erforderlich gewesen; das Filtrat des Haspelmoortorfes reagirte, wie bereits erwähnt, neutral, Kinderkoth und Urin, mit gewöhnlichem Torf gemischt, verlangten nach 24 Stunden in derselben Weise behandelt und berechnet 1·0 ccm Normaloxalsäure.

Am sechsten Tage wurden die Gemische ausgepresst und auf ihre Reaction geprüft; es war erforderlich, auf 100 ccm ausgepresster Flüssigkeit berechnet, für:

Erwachsenen-Koth mit Torf ohne Zusatz . . .	0·6 ccm	Normallage
Erwachsenen-Koth mit Hasp.-Torf ohne Zusatz .	5·5 „	Normaloxalsäure
Kinder-Koth „ „ „ „ .	4·4 „	„
Erwachsenen-Koth mit gewöhnl. Torf + 1 % SO_3	2·2 „	Normallauge
Kinder-Koth „ „ „ „ „ „	0·6 „	„
Erwachsenen-Koth „ „ „ + 2 % „	3·6 „	„
Kinder-Koth „ „ „ „ „ „	2·8 „	„
Erwachsenen-Koth „ „ „ + 3 % „	5·6 „	„
Kinder-Koth „ „ „ „ „ „	6·4 „	„

Aus dieser zwar nicht genauen, aber für unsere Zwecke genügenden

[1] Fränkel (a. a. O. S. 347) giebt an, das Präparat enthalte nach Mittheilung der Verfertiger auf 100 Theile Torf 2 Theile 60procent. Schwefelsäure und 10 Theile Wasser. Der von uns benützte Torf erhielt also mehr Schwefelsäure.

	Cholera- und Typhusbacillen fanden sich nach:									
	1 Tag		2 Tagen		3 Tagen		5 Tagen		6 Tagen	
Controlen:										
Koth, gekocht	0		0		0		—		—	
Urin, gekocht	0		0		0		—		—	
	Cholera	Typhus	Cholera	Typhus	Cholera	Typhus	Cholera	Typhus	Cholera	Typhus
Kinder-Koth + Cholera + Typhus	55 000	270 000	42 000	510 000	36 000	380 000	21 600	480 000	+ [3]	+
Erwachsenen-Koth + Cholera + Typhus	130 000	450 000	48 000	540 000	20 000	141 000	+ [1]	viel	+ [2]	viel
Proben:										
Gew. Torf ohne Zusatz, Kinder-Koth	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+
„ „ „ „ Erwachsenen-Koth	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+
Haspelmoortorf ohne Zusatz, Kinder-Koth	+ [4]	+	+	+	+	+	+	+	+ [1]	+
„ „ „ Erwachsenen-Koth	+ [5]	+	+ [2]	+	0	+	+ [2]	+	+ [2]	+
Gew. Torf, Kinder-Koth 1 Procent	0	+	0	+	0	+	0	+ [2]	0	0
„ „ Erwachsenen-Koth 1 Procent	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0
„ „ Kinder-Koth 2 Procent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
„ „ Erwachsenen-Koth 2 Procent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
„ „ Kinder-Koth 3 Procent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
„ „ Erwachsenen-Koth 3 Procent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[1] Jedes 2. bis 3. Gesichtsfeld 1 Colonie. [2] Sehr selten. [3] Mehrere Hundert Colonieen. [4] Sehr viel. [5] Nicht viel.

Bestimmung folgt ein ganz consequentes Ansteigen des Säuregehaltes in den drei mit Schwefelsäure versetzten Torfarten. Die hervortretenden Differenzen sind wohl hauptsächlich in der Ungleichmässigkeit des Materiales begründet.

Auffällig ist die starke Alkalescenz des Haspelmoortorfes gegenüber dem gewöhnlichen Torf, welcher sofort nach seiner Mischung mit Koth und Urin schwach alkalisch reagirte, später jedoch schwach sauer war. Der Typhusbacillus hielt sich in beiden Torfarten ohne Zusatz von Schwefelsäure ganz vorzüglich, eine Abnahme machte sich in den sechs Tagen kaum bemerkbar; dahingegen war die Cholera in dem gewöhnlichen Torf in 24 Stunden todt, im Haspelmoortorf aber nach sechs Tagen noch, wenn auch in wenig Exemplaren, lebendig. Man greift wohl nicht fehl, wenn man die Alkalescenz des Torfes hierfür verantwortlich macht.

Indessen musste letztere Annahme bewiesen werden, und zwar um so mehr, als die Frage vorgelegt war: ob nicht vielleicht die verschiedenen Torfarten sich bezüglich der Desinfection verschieden verhielten. Zu dem Zwecke wurden wieder je 50 grm ungekochten, mit Cholerabacillen inficirten Kinderkothes mit 100 grm Urin in den gewöhnlichen Torf und in Torf des Haspelmoors hineingeschüttet und gleich innig mittels der Maschine gemischt; in gleicher Weise wurden zwei weitere Schalen beschickt, nur wurden den beiden Torfarten 20 Procent Superphosphatgyps beigegeben. In einer Platinöse Koth waren 540 000 Cholerabacillen vorhanden; 100 grm Urin gebrauchten zu ihrer Neutralisation 5·2 ccm, 100 grm Koth 2·4 ccm Normaloxalsäure. Nach 24 Stunden waren auf allen vier Plattenserien noch Cholerabacillen nachzuweisen, nach 48 Stunden aber nicht mehr; dahingegen gab die Peptonwassermethode noch in allen Serien lebende Bacillen, und zwar in dem gewöhnlichen Torf mit und ohne Zusatz mehr, als in dem Torf des Haspelmoors.

Die nach 48 Stunden ausgepressten vier Torfproben waren alle alkalisch. Schliesst man von den wenigen ausgepressten Cubikcentimetern wiederum auf 100 ccm Flüssigkeit, so hätte gebraucht: gewöhnlicher Torf 3·5 ccm, Haspelmoortorf 3·0 ccm, gewöhnlicher Torf mit 20 Procent Superphosphatgyps 2·2, Haspelmoortorf mit 20 Procent Superphosphatgyps 4·0 ccm Normaloxalsäure. Diese Differenzen sind gering.

Ein grosser Unterschied zwischen den beiden Torfarten besteht also nicht; ein eventuell vorhandener Unterschied ist jedenfalls so gering, dass er durch die Einwirkung des zugegebenen Kothes und Urins und der darin enthaltenen Bakterien rasch ausgeglichen wird.

Die im vorhergehenden Versuch erhaltene Differenz beruht also jedenfalls auf der Verschiedenheit in der Reaction; wodurch diese entstanden ist, bleibt eine offene Frage, jedenfalls kommt dabei die Bakterienwirkung in Betracht.

Es verdient erwähnt zu werden, dass alle vier Glocken, welche bei einer Temperatur von 10° C. gestanden hatten, deutlich nach Ammoniak rochen, ein Beweis, dass trotz des Zusatzes von Torfmull (und, wie frühere Versuche lehren, trotz des Zusatzes von Superphosphatgyps) ein Stickstoffverlust statt hat. Will man allen Stickstoff behalten, dann genügt gewöhnlicher Torf nicht, dann ist eine kräftige Ansäuerung desselben erforderlich.

Auch aus diesem Grunde dürfte der Torf mit Schwefelsäurezusatz, dem Torfmull ohne Zusatz oder mit Superphosphatgyps vorzuziehen sein.

Eine weitere Erscheinung zeigte sich bei diesem Versuch. In den Controlen enthielt der Koth des Erwachsenen bei der Impfung fast die doppelte Zahl der Cholerabacillen, welche der Kinderkoth enthielt. Jedoch schon nach 48 Stunden waren die Zahlen der Cholerakeime in beiden Kotharten fast gleich und am fünften Tage waren in ersterem die Cholerabacillen so vermindert, dass sie nur durch das Peptonwasserverfahren noch aufgefunden werden konnten, während sie in einer Oese Kinderkoth noch immer in 21 000 Exemplaren vertreten waren. Noch auffälliger machte sich diese Differenz in dem Theil des Versuches mit Torf aus dem Haspelmoor geltend. Bereits am dritten Tage war die Zahl 945 000 auf fast 0 im Koth des Erwachsenen reducirt, während von den 552 000 im Kinderkoth am fünften Tage noch über 100 in einer Oese Koth enthalten waren. Also auch der Koth bietet nennenswerthe Verschiedenheiten für die Entwickelung der Cholerabacillen.

Der gröber organisirte Typhusbacillus hingegen liess wesentliche Wachsthumsdifferenzen weder im Koth noch im Torf erkennen.

Aus dem Torfmull, welcher 2 Procent SO_3 enthielt, waren nach 24 Stunden sowohl die Cholera- als die Typhusbacillen verschwunden.

Bei 1 Procent Schwefelsäure im Torf waren die Kommabacillen am nächsten Tage bereits abgestorben, die Typhusbacillen hielten sich bis zum sechsten Tage; die Zahl ihrer Colonieen auf den Platten wurde von Tag zu Tag weniger, sodass die Platten des sechsten Tages steril waren.

Hiernach darf man sagen:

Wenn eine innige Mischung der Fäkalien mit dem Torf stattfindet, so lassen sich bei Anwendung von 2 Procent Schwefel-

säureanhydrid im Torfe die Cholera- und Typhusbacillen im Koth rasch und sicher abtödten.

Sowohl bei der Desinfection mit Superphosphatgyps, als auch mit Schwefelsäure, ist die **innige Mischung** von Koth und Torf die Conditio sine qua non.

Bleibt der Koth in Klümpchen zusammen, so ist, wie unsere Versuche zeigen, ein Eindringen der Desinfectionsmittel nicht zu erwarten und in dem Koth können sicher Wochen hindurch die Krankheit erregenden Bacillen weiterleben. Die Abtödtung, es sei das abermals und nochmals betont, ist nur dann eine sichere, wenn die Mischung der Fäkalien und des Torfes eine sehr gute ist.

Fassen wir alle erhaltenen Resultate zu einer der Fragestellung entsprechenden Form zusammen, so lauten dieselben:

1. Die Zwischenstreu von Torfmull allein ist selbst bei inniger Mischung nicht im Stande, die Desinfection der in Fäkalien enthaltenen Keime ansteckender Krankheiten, speciell der Cholera und des Typhus, sicher zu bewirken. Die Cholerabacillen sterben zwar häufig im Torfmull in kurzer Zeit ab, hier und da bleiben sie jedoch mehrere Tage lebendig. Typhusbacillen halten sich im Torfmull recht lange.

2. Die Abtödtung von Cholera- und Typhusbacillen gelingt rasch und sicher, wenn dem Torfmull mehr als 20 Procent Superphosphatgyps, oder wenn ihm 2 Procent Schwefelsäureanhydrid zugesetzt wird, jedoch nur unter der Bedingung, dass eine ganz **innige Mischung** der Fäkalien mit dem das Desinfectionsmittel enthaltenden Torfmull statt hat.

Vergleichen wir vorliegende Resultate mit den von Stutzer-Burri, Fränkel-Klipstein, Löffler-Abel, sowie Klipstein erhaltenen, so zeigt sich zunächst, dass allgemein dem Kainit jede desinficirende Eigenschaft abgesprochen wird. Stutzer verwendete 7·5 Procent, Fränkel 10 Procent Kainit, trotzdem hielten sich die Cholerabacillen länger als acht Tage; Löffler gab zu 20^{ccm} Cholerabouillon 10^{grm} Torf und je 3^{grm} Kainit und Superphosphatgyps; die Cholerabacillen blieben darin über zehn Tage lebendig.

Der Torf allein übt zweifellos eine desinficirende Wirkung aus, wie gleichfalls von allen Beobachtern mitgetheilt wird.

Dieselbe beruht allein auf der Wirkung der Säuren und ist sehr schwach. Sie geht verloren, wenn die Cholera- und Typhusbacillen mit

Urin und Koth in den Torf gelangen, weil die darin enthaltenen Alkalien die Säure des Torfes rasch binden.

Sollen in den Fäkalien vorhandene Krankheitskeime zerstört werden, ohne dass die Fäkalien ihren Werth als Dungstoffe verlieren, so kommt zur Zeit nur die Anwendung von Säuren und Alkalien in Frage.

Die Zersetzungsvorgänge in den Fäkalien bewirken eine erhebliche Alkalescenz; es ist also das Nächstliegende, in der gleichen Richtung weiter zu arbeiten und Keimtödtung durch Alkalescenzsteigerung zu erzwingen. Aus diesem Grunde ist auch die Desinfection mit Kalk im Princip richtig, nur besteht der grosse Nachtheil, dass die Kalkalkalität bereits durch Kohlensäure verschwindet; es entsteht wieder Gährung und damit erheblicher Stickstoffverlust. Man ist deshalb gezwungen, mit starkem Ueberschuss von Kalk zu arbeiten.

Leider kann jedoch die Landwirthschaft den stickstoffarmen und sehr kalkreichen Dünger in den meisten Gegenden nicht voll verwerthen.

Die zur Desinfection verwendeten Säuren haben zunächst die bestehende Alkalität der Fäkalien zu überwinden, dann aber erleiden sie durch jede mit Alkalibildung einhergehende Bakterienwucherung eine Einbusse in ihrer Wirkung.

Man wird also auch bei den Säuren einen Ueberschuss anwenden müssen.

In den Versuchen kommt dieses zum Ausdruck. Alle Untersucher konnten constatiren, dass bei höherer Alkalescenz, also bei älterem Koth und in Gährung befindlichem Urin mehr Säure erforderlich war, als bei geringer Alkalescenz und frischen Fäces bezw. Urin.

Streng genommen braucht der Säureüberschuss nur gerade auszureichen, die Typhus- und Cholerabacillen zu tödten. Vom Standpunkte der Desinfection aus könnte es eigentlich gleichgültig sein, ob die übrigen Kothbakterien am Leben bleiben oder nicht. Aber man muss dann die Mittödtung der saprophytischen Mikroben bezw. die vollständige Bindung aller alkalischen Producte verlangen, wenn man nicht sicher ist, dass sämmtliche pathogenen Keime durch den Säurezusatz rasch abgetödtet werden.

Wird nämlich der Säureüberschuss durch das von den Saprophyten gebildete Alkali zerlegt, so ist damit eventuell das Desinfectionsmittel in ein nährendes Salz umgewandelt und aus einem oder wenigen übrig gebliebenen pathogenen Keimen entwickeln sich in kurzer Zeit unzählige.

Da ein Theil der Krankheitserreger in Schleimklümpchen, Koththeilchen u. s. w. eingeschlossen ist, so ist auf eine sichere Desinfection überhaupt nicht zu rechnen; es muss also immer mit einem solchen

Säureüberschuss gearbeitet werden, dass durch die lebendig gebliebenen Fäcesbacillen nicht alle Säure neutralisirt werden kann.

Bei unseren Versuchen haben wir mit Torf, welcher 2 Procent, sogar nur 1 Procent Schwefelsäure enthielt, sichere Abtödtung erlangt, während die übrigen Experimentatoren damit noch nicht genügende Resultate erzielten.

Klipstein erhielt sichere Desinfection bei Torf mit 6 Procent Schwefelsäuregehalt. Da 100^{grm} des von ihm in diesem Falle verweudeten Torfes 700 Gewichtstheile Feuchtigkeit aufnahmen, so betrug die Säureconcentration in dem mit dünnen Fäkalien gesättigten Torf 0·75 Procent.

Löffler und Abel haben bei ihren Schlussversuchen 0·33 Procent Schwefelsäure in der Mischung gehabt.

Wir sind mit 0·286 Procent ausgekommen, denn wir verwendeten 25^{grm} eines 2 Procent Säure enthaltenden Torfes auf 50^{grm} Koth und 100^{grm} Urin, d. h. in 175^{grm} Mischung befanden sich 0·5^{grm} Säure. Wir haben indessen unter sonst gleichen Mischungsverhältnissen auch schon mit Torf, welchem auf 100 Theile nur ein Gewichtstheil Schwefelsäure beigemengt war, also mit 0·14 Procent Schwefelsäure sichere Abtödtung in sechs Tagen erlangt.

Diese Differenz liegt in der Versuchsanordnung begründet: Wir haben eine sehr innige Mischung vorgenommen, während die übrigen Untersucher den flüssigen Koth einfach in den Torf geschüttet, bezw. mit Torf überschüttet haben.

Gewisse Differenzen entstehen auch bei Fortlassung dieses wichtigsten Factors, auf welchen wir später zurückkommen, durch die verschiedene Alkalität des Koth-Uringemisches, ein Punkt, über welchen bei den Experimentatoren Meinungsverschiedenheiten nicht bestehen.

Wenn Koth und Urin einige Zeit stehen, so kann die Mischung, wie unsere Versuche lehren, eine sehr hohe Alkalescenz erlangen; so waren in einem Falle auf 100^{grm} Koth 10, in einem anderen 9·5^{ccm} Normaloxalsäure zur Neutralisation erforderlich.

Von wesentlichem Belang auf das Absterben erwies sich uns die Temperatur. Die anderen Autoren haben dieses Moment nicht berücksichtigt, aber unsere Resultate sind so eindeutig, so gleichmässig, dass es einer Vergleichung kaum bedarf; ausserdem hat Uffelmann dieselbe Beobachtung gemacht. Ausnahmslos erwies sich uns die Temperatur von 0 bis 4 oder 5° C. als conservirend, den Einfluss des Desinfectionsmittels beschränkend, seine Wirkung verzögernd.

Wenn man Koth-Cholera ohne Desinficiens im Eisschrank und im Zimmer stehen lässt, und es zeigt sich in der letzten Probe ein rasches Absterben, so kann man das ohne Zwang auf die Entstehung einer zu

starken Alkalescenz der warm gestandenen Mischung zurückführen, aber diese Erklärung fällt fort, wenn Desinfectionsmittel zugesetzt sind wegen der unter diesen Umständen überhaupt geringen Alkalibildung.

Auch die Erklärung, dass in der Kälte das Desinficiens nicht so leicht in Lösung gehe, trifft wenigstens für Phosphorsäure (Superphosphat) nicht zu. Worauf die conservirende Wirkung beruht, ist nicht recht klar.

Jedenfalls muss man damit rechnen, dass im Winter die in Tonnen und Gruben gelangten Cholerabacillen sich dort länger halten, als die im Sommer hineingelangten.

Das Verhältniss des verwendeten Torfes zur Masse der zugesetzten Fäkalien ist überall ungefähr das gleiche gewesen.

Stutzer und Burri, Fränkel und Klipstein haben den Torf ad maximum mit den Fäkalgemischen getränkt.

Löffler und Abel haben bei ihren Schlussversuchen 500^{grm} Fäkalien zugesetzt, wo sie 650 hätten zusetzen können, um Sättigung zu erreichen, wir haben 600^{grm} zugegeben, wo das Maximum bei 680^{grm} lag.

Setzt man zu einer Defäcation von 450^{grm} 50 bis 30^{grm} Torf hinzu, so kann es sich ereignen, dass der Torf nicht hinreicht, um die ganze Flüssigkeitsmasse in sich aufzunehmen. 50^{grm} Torf zu 450^{grm} Flüssigkeit genügen noch gerade, wenn die Aufnahmefähigkeit des Torfes das zehnfache seines Gewichtes beträgt.

Vielfach ist jedoch die Aufnahmefähigkeit um die Hälfte geringer, dann würden 50^{grm} Torf nur 250^{grm} Fäkalien aufnehmen können, während sie 450^{grm} aufnehmen sollten.

Uebrigens scheint es, als ob die Annahme, es würden täglich pro Person 450^{grm} Fäkalien in Tonnen und Gruben entleert (bei Ausschluss der Pissoirs), zu hoch gegriffen sei. Pfuhl fand bei der von ihm untersuchten, von Soldaten benutzten Kasernengrube 400^{grm} und Dr. Vogel,[1] Vorstand des Sonderausschusses für Abfallstoffe, Deutsche Landwirthschaftsgesellschaft, hat bei längere Zeit fortgesetzten Messungen von 32 in Potsdam aufgestellten Torfstühlen die Masse mit 380^{grm} bestimmen können. Bei der letzteren Zahl ist zu berücksichtigen, dass sie einen grossen Theil des Tagesurines der weiblichen Hausbewohner einschliesst.

Aus Löffler's Angaben folgt, dass die grössere Menge des Torfes einen die Desinfection begünstigenden Einfluss ausübt, mit einem gewissen Ueberschuss von Torf sollte daher immer gearbeitet werden.

Was den Säurezusatz angeht, so verwenden Löffler und Abel die Schwefelsäure.

---

[1] Briefliche Mittheilung.

Stutzer wünscht ebenfalls Schwefel- oder Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaction.

Fränkel empfiehlt als ergänzenden Zusatz zur Schwefelsäure den Superphosphatgyps und Klipstein hat in dem 10procentigen Phosphorsäuretorf der Fabrik in Dömitz ein Präparat gefunden, welches ihm wirksamer erschien, als ein 10procent. Schwefelsäuretorf.

Trotzdem möchten wir die Schwefelsäure und zwar ohne Zugabe von Phosphorsäure in die erste Linie stellen und zwar:

1. weil bei zu geringer Zugabe des Desinficiens die Phosphorsäure in ihren normalen und basischen Salzen vorzügliche Nährmaterialien für die Entwickelung etwa überlebender pathogener Bacillen gewährt;

2. weil sie erheblich billiger ist als der Superphosphatgyps und wohl auch als die freie Phosphorsäure;

3. weil der Boden nicht so viel Phosphorsäure gebrauchen kann, als ihm in dem damit behandelten Torf geboten wird, es würde eine zu theuere Luxusdüngung stattfinden.

Wichtiger als die besprochenen Punkte ist aber der folgende:

Stutzer und Burri, deren Versuche vorzüglich theoretisch klärend wirken, aber weniger auf die Praxis zugeschnitten sind, ferner Fränkel und Klipstein haben nur mit dünnflüssigen Fäkalien gearbeitet, die mit dem Torf gemischt worden sind, oder auf den Torf bis zu seiner Sättigung aufgegossen wurden.

Löffler schüttete auf ein breiiges Kothuringemisch sauren (2 procent.) Torf und die Bacillen blieben 3 und 8 Tage lebendig: „In beiden Eimern hatte sich eine schlammige Masse am Boden gebildet.“ Die Löffler'schen Versuche entsprechen der Wirklichkeit.

In praxi wird der Stuhl zusammen mit dem Urin in das Closet, in welchem sich bereits Torf befindet, entleert, dann wird Papier hinein gegeben und zuletzt fällt der Torf auf das Papier und die Entleerung. Die flüssigen Bestandtheile des Kothes breiten sich capillar in dem Torf aus, aber die festeren Bestandtheile bleiben liegen und schliessen sich zu einer dichten Schicht zusammen.

Wir haben den Vorgang bei unseren Versuchen gleichfalls nachgeahmt und dabei ungenügende Resultate erhalten: die capillar abgesogenen Bakterien wurden getödtet, die in den Kothresten, die in dem „Schlamm“ eingeschlossenen, blieben lebendig, was auch Löffler gefunden hat.

In der Wirklichkeit wird es nicht anders sein, selbst bei 10procent. schwefelsäurehaltendem Torf nicht, denn absolut dünn sind die infectiösen Fäces durchaus nicht immer, im Gegentheil, die Fäces, welche von den Kranken in die Tonnen und Gruben entleert werden, sind recht häufig breiig, sogar dickbreiig und fest.

Im Beginn des Typhus, wie in der Reconvalescenz sind breiige bis dickbreiige Stühle die Regel und man darf mit Bestimmtheit Typhusbacillen darin voraussetzen.

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass in Cholerazeiten eine grosse Anzahl inficirter, keine oder nur geringe Krankheitssymptome bietender Personen breiige und häufig sogar feste Stühle entleert, die jedoch Cholerabacillen sogar in reichlicher Menge enthalten. Selbstredend benutzen derartige Personen die Closets und nicht Steckbecken oder ähnliche Geschirre.

Die Stuhlgänge von intensiv an Typhus und Cholera Erkrankten sind allerdings dünn, wässerig und werden in Nachtgeschirre u. s. w. entleert, dort desinficirt und dann erst in die Tonnen und Gruben geschüttet. Bei den hier vorliegenden Desinfectionsversuchen handelt es sich jedoch um diese Art Stuhlgänge gar nicht. Es wird Niemand einfallen, die Ausleerungen der bettlägerigen Kranken anders als in den Nachtgeschirren und zwar mit Kalk oder Carbolsäure oder einem ähnlichen Desinfectionsmittel, aber nicht mit saurem Torf zu desinficiren.

Dahingegen soll der saure Torf seine Verwendung finden in den Tonnen und Gruben, er soll die undesinficirt dorthin gelangten Fäkalien aufnehmen und somit kommen gerade jene vorhin erwähnten, breiigen, dickbreiigen und festen, aber Infectionserreger enthaltenden Entleerungen in Betracht, und wir dürfen unser Gewissen keineswegs beruhigen mit der Redensart, Cholera- und Typhusstühle seien dünnflüssig; die in der ersten Zeit der Krankheit in die Tonnen und Gruben entleerten Dejectionen sind das durchaus nicht.

Man täuscht sich, wenn man glaubt, ein in eine Tonne oder Grube mit schwefel- oder phosphorsäurehaltigem Torf entleerter Stuhl, werde ohne Weiteres desinficirt.

Will man eine sichere Desinfection erreichen, dann muss eine innige Mischung des Torfes und der Fäkalien, ein intensives Verrühren stattfinden.

Die Desinfection mit Kalkmilch besitzt den grossen Vorzug, dass, wie Pfuhl gezeigt hat, die Kothmassen aufweichen, sich verflüssigen und von selbst mit dem Kalk mischen. Indessen bedarf auch dieses Verfahren einer Nachprüfung. Pfuhl hatte an einer Grube, welche den Urin nur theilweise aufnahm, seine Versuche angestellt. Scheurlen behauptet, dass nur bei dickbreiigem Inhalt die zur Mischung der Fäkalien erforderliche Bewegung durch den Druck der täglich neu hinzukommenden Fäkalien hervorgerufen werde.

Anzugeben, wie die Vermengung ermöglicht werden soll, ist Sache

der Technik, aber es scheint fast ausgeschlossen, dass die Mischung in jeder Tonne, jeder Grube vorgenommen wird.

Die Desinfection in Tonne und Grube wird dort entweder gar nicht oder mangelhaft bewirkt.

Wie man es aufgegeben hat, das Wasser durch Hausfilter zu reinigen, so soll man es auch aufgeben, die Fäkalien der Tonnen und Gruben im Hause zu desinficiren.

Will man die in den Abgängen enthaltenen Keime sicher tödten, so kann das nur an einer Centralstation geschehen.

Indessen ist zunächst die Frage berechtigt und der Erörterung werth, ob denn die Gefahr der Infection durch die pathogenen Keime des Kothes und Urins gross sei und ob sie ausser durch Anwendung von Desinfectionsmitteln nicht auf andere Weise beseitigt werden könne.

Im Koth finden sich regelmässig die Erreger der Cholera, des Typhus und der Dysenterie, hier und da auch die der Tuberculose und der Diphtherie, alle übrigen Krankheitskeime sind so selten darin vorhanden, dass sie nicht in Betracht kommen. Ob die Erreger der exanthematischen Krankheiten im Koth oder Urin enthalten sind, ist eine ganz offene Frage.

Im Urin finden sich hier und da die Erreger des Typhus, der Diphtherie, der Tuberculose. Die ebenfalls vorkommenden Kokken der Eiterung sind so weit verbreitet, dass ihre Anwesenheit im Koth und Urin gleichgültig ist.

In der Hauptsache concentrirt sich darnach die ganze Gefahr der Infection auf Cholera, Typhus und Dysenterie, und da letztere zur Zeit aus Deutschland fast vollständig verschwunden ist, auf erstere beiden Krankheiten allein.

Die in ordnungsgemässer Weise in die Sitztrichter und von dort in Tonnen und dichte Gruben entleerten infectiösen Fäkalien sind für die Hausbewohner völlig ungefährlich. Es giebt absolut keine Möglichkeit, dass sie aus dem Kothbehälter oder aus dem Fallrohr heraus wieder zum Menschen zurückkehren könnten.

Im Fallrohr können möglicher Weise Fäkalien zu Krusten antrocknen, aber die Beschaffenheit derselben hindert ein Verstäuben. Sollten Theilchen der Krusten durch einen von unten nach oben dringenden Sturmwind, welcher Dank der geringen, von den Bauleitern und Bauherren den Aborten gewidmeten Rücksichtnahme nicht immer ausgeschlossen ist, abgerissen werden, so sind die darin enthaltenen pathogenen Bakterien unter allen Umständen so lange trocken gewesen, dass sie sicher todt sind.

Gefährlich für die Hausbewohner könnte infectiöser Tonnen- und Grubeninhalt nur werden, wenn er überläuft oder verschüttet wird. Beides

soll nicht vorkommen und ist bei einer gut geregelten Abfuhr ausgeschlossen.

Auf eine gute Abfuhr aber kommt es in erster Linie an.

Möglich wäre eine Infection derjenigen Personen, welche die Tonnen abholen und entleeren bezw. die Gruben ausräumen. Diese Gefahr ist indessen sehr gering, wenn die Leute, welche die Entleerung besorgen, nicht von Fall zu Fall irgend woher entnommen werden, sondern wenn sie sich gewerbsmässig als Angestellte der Stadt oder des Unternehmers mit der Entfernung und Entleerung der Abfallstoffe beschäftigen. Die Leute lernen es, sich nicht zu besudeln, sie kommen dann nicht mehr mit den Infectionserregern in Berührung, als das z. B. Aerzte und geschulte Krankenwärter in ihrer Beschäftigung thun.

Sollten aber die eben erwähnten Personen sich besudeln, oder sollte bei der Entleerung Erdboden, Hof oder Strasse mit Fäkalien beschmutzt werden, dann werden geschickte, für diese Arbeit angestellte Leute, die so sehr einfache Desinfection mit Kalkmilch sicher und erfolgreich ausführen.

Der aus den Häusern abgeholte Koth wird entweder an eine Centralstelle oder direct auf den Acker gebracht.

Das sofortige Unterbringen des Kothes unter den Boden ist ein ausreichendes Mittel, die in den Fäkalien enthaltenen Kranheitserreger unschädlich zu machen, denn entweder sterben letztere bald ab, oder sie können nicht wieder aus dem Boden heraus.

Man darf annehmen, dass die pathogenen Keime im Boden in Folge des Wechsels in der Witterung, der mangelhaften Ernährung, der Concurrenz mit den viel kräftigeren Bodenbakterien in relativ kurzer Zeit zu Grunde gehen.

Die Untersuchungen von Grancher und Deschamps, de Blasi, Uffelmann, Karlinsky, Wurtz und Mosny, von welchen allerdings kaum eine den Nachweis der Typhusbacillen vollständig geführt hat, haben gezeigt, dass die Typhuserreger selbst unter den günstigsten Bedingungen sich höchstens mehrere Monate im Boden halten.

Auch die auf den Rieselfeldern gemachten Erfahrungen sprechen für die zerstörende Kraft des Erdbodens, denn noch niemals ist eine infectiöse Erkrankung, welche auf Canaljauche zurückzuführen wäre, bei den Rieselarbeitern beobachtet worden.

Eine gegen die Berliner Rieselanlage erhobene Beschuldigung ist von Virchow gründlich widerlegt.

Die Kasuistik zeigt, dass wohl beim Arbeiten mit Dünger, aber nicht vom Acker aus Infectionen stattfinden.

Die einmal in den Boden übertragenen Krankheitskeime können auch nicht wieder heraus. Durch Grundluftströme können sie nicht fortgeführt werden, und der Wind nimmt wohl von staubiger Fahrstrasse aber nicht vom Acker Partikel mit.

An die Feldfrüchte können die pathogenen Keime auch nicht kommen; höchstens könnten sie zum Menschen zurückkehren mit solchen Gemüsen, welche mit menschlicher Cloake gejaucht und kurz nachher roh genossen werden, z. B. Salate, Radieschen u. s. w.

Die nicht gleich unter den Boden gebrachten Fäkalien bieten dann eine Gefahr, wenn Thiere: Hunde, Hühner, Insecten u. s. w. die pathogenen Bakterien verschleppen können. Verhindert man diese Möglichkeit, z. B. durch Sammlung der Fäkalien in gedeckten Gruben, oder durch Compostirung, d. h. Mischen des Kothes mit Erde, Torf, Streu und Bedecken des Haufens mit Erde, so können die pathogenen Keime gefahrlos liegen bleiben. Durch die stattfindende Gährung werden die Krankheitskeime getödtet. Sollte das wider Erwarten nicht geschehen, so gehen sie später im Acker zu Grunde.

Werden die Fäkalien an eine Central- oder Sammelstelle gebracht, so sind sie dort ebenfalls so lange ungefährlich, als Thiere nicht dazu können. Bleiben die Fäkalien dort für sich, oder werden sie mit Müll, Erde, Torf u. s. w. gemischt, so gehen sie eine Zersetzung mit Entwickelung so starker Alkalescenz ein, dass darin enthaltene Cholera- und Typhusbacillen bald absterben.

Da der Dung nur zwei Mal im Jahre, im Frühling und Herbst, Verwendung findet, so ist eine genügend lange Zeit zur Zerstörung der pathogenen Keime gegeben.

Das Eindecken des nicht gleich verwendeten Dunges mit dicht schliessenden Brettern oder mit Erde u. s. w. ist erforderlich.

Hiernach ist also eine Gefahr der Infection durch ordnungsgemäss in Tonnen und dichte Gruben entleerte Fäkalien bis zu ihrer Fortschaffung überhaupt nicht vorhanden.

Die Möglichkeit einer Gefahr beginnt erst mit der Entfernung der Fäkalien. Geschieht diese durch geschulte Leute und wird der Dung sofort unter die Erde gebracht, oder unter Abschluss aufgehoben, dann sterben die pathogenen Keime bald ab, oder sind wenigstens unschädlich.

Einer Desinfection der Fäkalien — mit Ausnahme der Abgänge der notorisch Kranken — bedarf es also gar nicht, wenn nur für ihre entsprechende Auffassung, ihren sicheren Transport und gute Verwahrung gesorgt ist.

Mit diesen Maassnahmen lässt sich mehr erreichen, und

ein besserer Schutz erzielen, als durch Desinfectionsmittel, deren Anwendung immer resultatlos bleiben muss, sofern nicht die Fäkalien dünnflüssig sind, oder eine intensive maschinelle Durchmischung vorgenommen wird.

Auf einige Punkte mag noch näher eingegangen werden:

Vielfach sind auf dem Lande die Closets, wenn überhaupt vorhanden, so eingerichtet, dass die Fäkalien in die allgemeine Dungstätte fallen. Das ist unzulässig. Durch die Zersetzung des thierischen Dunges entsteht eine ganz bedeutende Wärmeentwickelung. Kommen nun pathogene Keime in diesen Brütofen hinein, so finden sie gute Chancen für ihre Entwickelung, und so erklären sich die z. B. von Uffelmann angeführten Fälle, wo Personen den Typhus acquirirten beim Aufladen von Mist, welcher erwiesenermaassen ungefähr ein Jahr vorher mit den Stuhlgängen eines Typhuskranken inficirt war.

Es ist unbedingt erforderlich, dass allgemein, auch auf dem kleinsten Dorf, und dort erst recht, die Forderung gestellt und befolgt werde, den menschlichen Unrath gesondert in wasserdichten Behältern aufzufangen und gesondert aufzubewahren.

Sehr viele Infectionen ereignen sich auch dadurch, dass der Koth der bettlägerigen Typhuskranken undesinficirt auf den Dunghaufen geschüttet wird; von dort gelangen die Bakterien oberirdisch oder unterirdisch mit dem Regenwasser auf den Hof oder in die Brunnen. Dem ist vorgebeugt, wenn eine besondere wasserdichte, gegen das Eindringen von Insecten geschützte Grube für den menschlichen Unrath geschaffen ist und die ländliche Bevölkerung zu einer grösseren Reinlichkeit in Haus und Hof angehalten wird.

Die Hygiene des platten Landes lässt nach dieser Richtung viel mehr zu wünschen übrig als die der Städte, und wenn die Infectionen auf dem platten Lande seltener sind, so liegt das nur an der geringeren Wohnungsdichtigkeit, die Infectionen treffen nicht so grosse Bevölkerungskreise.

Man könnte die Gegenforderung aufstellen, die Leute möchten die Fäkalien der Kranken desinficiren. Gewiss, das sollen sie auch, aber es gelingt, wie wir gezeigt haben, die Desinfection bei nicht ganz dünnflüssigen Stühlen nicht, und ferner holen die Leute den Arzt erst in einem vorgerückteren Stadium der Krankheit, wo schon eine beträchtliche Anzahl infectiöser Stühle entleert ist.

Daher ist es richtiger, auf die vorstehend angegebene Weise die Gefahr zu beseitigen.

Grössere Gemeinwesen schreiben vielfach wasserdichte und von oben her gut eingedeckte Gruben oder Tonnen vor, seltener jedoch ist die Abfuhr sorgfältig geregelt.

Man glaubt von Seiten der Ortsbehörden, es sei schon genug geschehen, wenn die Einrichtung guter Gruben und Tonnen vorgeschrieben sei, entweder mit oder ohne spätere Revision und wenn eine gute Entleerungseinrichtung geschaffen werde, welche nach Belieben zur Verfügung stehe.

Dieser Auffassung ist nicht beizustimmen, denn das ist keine „geregelte", sondern eine höchst ungeregelte Abfuhr. Die Abfuhr muss, was die menschlichen Fäkalien angeht, nach Möglichkeit centralisirt sein. In einer Stadt darf nicht jeder Hausbesitzer nach seinem Belieben seine Grube entleeren, seine Tonnen abholen lassen. Entleerung und Abholung muss nach einer ganz bestimmten Reihenfolge von der Stadtverwaltung selbst oder im Nothfalle von Unternehmern mittels eingelernten Personals besorgt werden.

Ferner müssen von Seiten der Gemeindebehörden genaue Vorschriften bezüglich der Aufbewahrung, Compostirung und Verwendung in eigener Regie erlassen und es muss die Ausführung der Anordnungen überwacht werden.

Der Desinfection bedürftig sind eigentlich nur die in besondere Geschirre hinein entleerten Stühle der Typhus- und Cholerakranken. Sie enthalten unzählige Infectionserreger auf engem Raum und meistens in dünnflüssige Massen eingebettet, also in einer den Desinfectionsmitteln leicht zugängigen Form. Sollten die Fäces breiig sein, so lässt sich sogar eine mechanische Mischung unschwer vornehmen.

In diesen Fällen hat also die Desinfection in der That Aussicht auf Erfolg, und wenn man Krankheitserreger sicher, leicht und rasch tödten kann, so ist das einem langsamen Zugrundegehen durch natürliche Einflüsse vorzuziehen.

Ferner sind zu desinficiren die Aborte der inneren Abtheilungen der Krankenhäuser, einerseits weil sie regelmässig undesinficirte infectiöse Fäkalien von Leichtkranken und Reconvalescenten aufnehmen, andererseits weil dahinein die Steckbecken der Kranken entleert werden, und es erwünscht sein muss, in den Gruben oder Tonnen die Desinfection fortsetzen zu können für den Fall, dass die Abtödtung der Krankheitserreger in den Steckbecken u. s. w. nicht vollständig erreicht wurde.

In gleicher Weise sind auch die Closets derjenigen Familien, in welchen Typhus- und Cholerakranke vorhanden sind, zu behandeln.

Das geeignetste, weil sicherste, handlichste, billigste und stets vorhandene Desinfectionsmittel für diese Verhältnisse ist zweifellos die Kalkmilch.

Will man noch weiter gehen, so mag man, wie auch das Choleraregulativ wünscht, die Aborte der Gasthöfe, Eisenbahnen — und Schulen — desinficiren, man muss sich nur darüber klar sein, dass eine Garantie

der Abtödtung von Krankheitskeimen nicht gegeben ist, und also die vorher erwähnten Maassnahmen der Auffangung, Aufbewahrung und Verwendung dennoch entsprechende Anwendung finden müssen. Ob man zu diesen Desinfectionen sauren Torf oder Kalkmilch verwendet, ist nicht von wesentlichem Belang.

Hiermit ist aber genug geschehen. Gewöhnlich wird beim Ausbruch einer Epidemie die Verordnung erlassen, gründlich zu desinficiren und es wird vielfach auf die Aborte besonders hingewiesen. Sofern die Fäkalienwirthschaft gut geregelt ist, erscheint das überflüssig. Im Gegentheil, das Publikum muss sogar darauf aufmerksam gemacht werden, dass ihm von Seiten des regulär in die Closets entleerten Kothes keine Gefahr droht, dass es daher nicht in die Sitztrichter hinein, sondern daneben desinficiren soll, dass Sauberkeit auf dem Closet und Entfernung jeden Kothes, sowie Desinfection von Sitzbrett und Fussboden, Reinheit und Trockenheit des Hofes, der Umgebung der Abortgruben und Tonnenräume, der Dungstätten, der Ausgussöffnungen u. s. w. nothwendig sind. Nach dieser Richtung geschieht bislang entschieden zu wenig.

Das Publicum verwendet Geld, Sorgfalt und Kraft bei der Verhütung von Cholera und Typhus zu gern an dem falschen Ort, und dem muss entschieden entgegen getreten werden. Zu Typhus- und Cholerazeiten ist der Schutz der Nahrungsmittel vor Infection und ihre Desinfection, oder allgemein gesagt, die Desinfection in der Küche wichtiger als die Desinfection der Closets und der Fäkalien; an die Stelle der letzteren hat eine rationelle Behandlung der Fäkalien zu treten.

Stellen wir jetzt noch einmal die Frage auf, welche die Landwirthschaftsgesellschaft gestellt hat: „Ist die Zwischenstreu von Torfmull im Stande, die Abtödtung der in Fäkalien enthaltenen Keime ansteckender Krankheiten, speciell der Cholera und des Typhus, sicher zu bewirken?“ so wird die Antwort anders lauten müssen.

Wir müssen sagen: „Torf, auch mit Zusatz von Säuren in hoher Concentration ohne innige Mischung mit den Fäkalien desinficirt nicht sicher; die in den Kothbröckchen enthaltenen Bacillen bleiben so lange lebendig, bis sie durch neue Schädigungen, insonderlich durch die starke Alkalität getödtet werden.

Die Eigenschaft, in breiigen oder festen Koth nicht einzudringen, theilt die Schwefelsäure oder Phosphorsäure des Torfes mit allen anderen Desinfectionsmitteln.

Zur Desinfection des Kothes der an Typhus und Cholera notorisch Erkrankten findet aus mehrfachen Gründen am besten die Kalkmilch Verwendung. Sie ist also zu gebrauchen zur Desinfection der Koth-

recipienten der Kranken, der Closets der Hospitäler und der Closets derjenigen Familien oder Häuser, in welchen infectiöse Kranke sich befinden.

Der gesammte übrige Koth bedarf einer Desinfection nicht, dahingegen ist erforderlich, dass durch eine auf das Genaueste geregelte Abfuhr ein Ueberlaufen der Tonnen und der gut eingedeckten, wasserdichten Gruben, sowie eine Besudelung von Tonnenraum und Umgebung der Grube, von Hof und Strasse vermieden werde.

Kommt diese Besudelung dennoch vor, so ist zu reinigen und durch Kalkmilch zu desinficiren.

Der abgefahrene Koth kann in Gruben noch eine gewisse Zeit der Gährung überlassen werden, wodurch die pathogenen Keime absterben; um Ammoniakverlust zu vermeiden werde das Reservoir, mit Ausnahme der Einschüttstelle, mit einer Schicht schwefelsäurehaltigen Torfes überschüttet. Nachher können die Fäcalien gefahrlos abgefahren oder zu Compost verarbeitet werden.

Wird die Aufhebung in grossen Reservoiren nicht beliebt, dann müssen die Fäcalien entweder sofort unter die Erde gebracht oder zu Compost verarbeitet werden. Der Composthaufen ist mit einer mehrere Centimeter dicken Schicht Erde oder Torf zu bedecken, er ist öfter umzuarbeiten und muss mehrere Monate liegen, damit eventuell noch vorhandene Krankheitserreger allmählich absterben.

Soll saurer Torf als Zwischenstreu benutzt werden, um Ammoniakverluste zu vermeiden, oder um prophylaktisch ein Desinfectionsmittel anzuwenden, wenn es auch einen vollen Erfolg nicht hat, dann betrage die Schwefelsäure etwa 0·2 Procent der Gesammtmasse (450 ^{grm} Fäcalien + 50 ^{grm} eines 2proc. schwefelsäurehaltigen Torfes).

Um mit Sicherheit dann, wenn Cholera und Typhus am Orte vorhanden sind, die Krankheitskeime zu tödten, bedarf es einer maschinellen Mischung des Kothes und des sauren Torfes.

Menschlicher und thierischer Dung muss gesondert aufgefangen, gesondert aufgehoben werden. Einer Vermengung beider direkt vor dem Gebrauch steht nichts im Wege.

II.

Wie gezeigt worden ist, kommt es in erster Linie auf eine gute, geregelte Abfuhr an. Das „System", ob Tonne ob Grube, ist von geringerer Bedeutung, doch sei bezüglich der Abschätzung der Systeme gegen einander noch Folgendes erwähnt.

Die Tonne wird so oft entleert, dass hineingelangte pathogene Bakterien in vielen Fällen lebend fortgeführt werden, während bei den

Gruben die Zeiten der Entleerung so weit auseinander liegen, dass wenigstens der grösste Theil der hineingekommenen Krankheitskeime abgestorben ist.

Das Leben oder das Abgestorbensein der mit dem Tonneninhalt fortgeschafften Krankheitserreger ist jedoch, wie vorher gezeigt worden ist, von geringem Belang.

Das Ueberlaufen kann bei Tonnen und Gruben vorkommen, aber nur bei schlechtem Betrieb, und da ereignet es sich bei Tonnen häufiger, bei Gruben intensiver. Wird die Grube z. B. durch Einschütten des Wassers seitens der Dienstmädchen überfüllt, dann dringt der Grubeninhalt durch die Deckel unter der aufgeschütteten Erde in den Boden hinein und durchsetzt ihn auf grosse Entfernung. Eine regelrecht angelegte Grube ist auf ihre Anfüllung kaum zu controliren. Es kommt vor, dass Grubeninhalt bis in den Sitztrichter der Erdgeschossclosets hineindringt. Wird eine Tonne zum Ueberlaufen gebracht, so wird das in längstens 2 bis 3 Tagen gemerkt, wenn die Tonne abgeholt wird. Die Beschmutzung lässt sich aus dem cementirten Tonnenraum leicht entfernen, der Raum bequem desinficiren, und damit ist der Schaden beseitigt und zwar auf lange Zeit, denn das Dienstpersonal wird sich vor einer zweiten Ueberfüllung hüten.

Die Besudelung des Erdbodens bei dem Transport voller Tonnen ist wenig zu befürchten. Denn Deckel und Ueberlaufröhrchen werden verschraubt. Sollten wirklich einige Tropfen bei dem Transport auf die Erde fallen, dann genügt $^1/_4$ Liter Kalkmilch zur Beseitigung jeder Gefahr.

In gleicher Weise sind die Fäcalreste zu desinficiren, welche bei der Entfernung des Schlauches der Latrinenpumpe verspritzt werden.

Nach dieser Richtung hin unterscheidet sich das Gruben- und Tonnensystem nicht wesentlich.

Eine Gefahr soll darin liegen, dass bei dem Tonnen- und Kübelsystem ein Haus nicht stets dieselben Kübel oder Tonnen wieder bekomme, d. h. also, dass einmal in ein Haus eine Tonne gebracht werde, die aus einem anderen Hause stammend vorher Cholera- oder Typhuskeime aufgenommen hat.

Um eine Infection zu vermeiden, werden daher in einigen Orten die Tonnen in ihrem Innern desinficirt, sogar keimfrei gemacht; Greifswald verwendet dazu pro Kübel 26 Liter eines 130° heissen Dampfwassergemisches.

Die Gefahr einer Infection von dem Innern der Wechseltonnen aus erscheint mir imaginär.

Wenn wirklich in einer Tonne oder in einem Kübel einige Typhus-

und Cholerabacillen haften geblieben sind, so können sie gar nicht aus der Tonne heraus, und ferner kommt mit dem Innern der Tonne weder das Hauspersonal noch die Bedienungsmannschaft in irgend eine Berührung. Die Desinfection des Innern der Tonne ist also überflüssig. Dahingegen werde, um die Bedienungsmannschaft zu schützen, der Deckel innen und aussen, sowie die Aussenseite der Tonne mit irgend einer Lösung von Rohcarbol oder mit Kalkmilch eingepinselt; das genügt vollständig. Man darf die Hygiene nicht theurer machen, als sie schon ist, denn nicht am guten Willen, sondern am mangelnden Gelde scheitern die hygienischen Maassnahmen.

Die einzige Gefahr, welche die Tonnen gegenüber den Gruben bieten, liegt bis jetzt im Kleinbetriebe, wo es möglich ist, dass der Tonneninhalt unbedeckt im Garten oder auf dem Acker liegen bleibt. Aber wenn irgendwo in entsprechender Entfernung von Bäumen und Wohnstätten ein Loch gegraben wird von 1 m Tiefe und Seite, so kann dahinein der Tonneninhalt mit oder ohne Torfzwischenstreu entleert und mit den Abfällen aus dem Garten und Hause, mit Torf u. s. w., sowie einem Theil der ausgeworfenen Erde bedeckt und so ohne Mühe und ohne Raumvergeudung in gefahrloser und geruchloser Weise compostirt werden.

In den Lehrbüchern der Hygiene findet man jetzt vielfach angegeben, nachdem die Periode, wo man alles Heil in faecalibus von der Einrichtung des Tonnensystems erwartete, glücklich vorüber ist, ein gut ausgeführtes Grubensystem habe vor einem gleichfalls vorschriftsmässig betriebenen Tonnensystem keinerlei Vorzüge.

Das ist bis zu einer gewissen Grenze ganz richtig.

Wenn aber irgendwo von der Einführung eines Abfuhrsystems die Rede ist, so hat man es, sofern nicht ganz neue Stadttheile in Betracht kommen, mit einem schon bestehenden, so schlechten Grubensystem zu thun, dass die Zustände unhaltbar geworden sind, und die Frage ist, sollen nun — wenn eine Schwemmcanalisation nicht möglich ist — Tonnen eingeführt oder die Gruben beibehalten werden?

In Städten, welche vor dieser Frage stehen, sind die Gruben alle miteinander undicht und gar nicht oder schlecht eingedeckt, sie lassen unter sonst günstigen Bodenverhältnissen so viel faulfähige Substanz aussickern, dass sich — die Infection oder Verunreinigung der Brunnen mag ganz unberücksichtigt bleiben — vom Boden her üble Gerüche entwickeln. Vielfach sind die Gruben mit den Fundamenten der Häuser in directer Berührung, sie befeuchten die Mauern, die in den alten Stadttheilen selbstredend keine Isolirschicht haben und geben ihre Dünste in die Häuser ab. Manche Gruben sind im Laufe der Zeit ganz überbaut worden, eine grosse Menge der entwickelten Gase dringt in die Häuser

hinein, und in allen Stockwerken macht sich der widerlich süssliche Geruch der alten gährenden Fäces bemerkbar, von denen nach Erismann 1 cbm bis zu 18 cbm Gas in 24 Stunden entwickeln kann. Soll man nun diese Gruben umändern bezw. erneuern? Das ist recht schwierig, denn in den meisten Fällen müsste eine Umlagerung der Grube stattfinden, müssten wasserdichte Schichten eingeschoben werden u. s. w.; jedenfalls würde eine den sanitären Anforderungen entsprechende Umänderung sehr theuer werden. Man muss auch bedenken, dass die glücklichen Besitzer derartiger Gruben sich so an den Geruch und die Unannehmlichkeit gewöhnt haben, dass eine Umänderung nichts bessern würde. Da nützt nur die Umänderung des ganzen Systemes, da ist einzig und allein Tonne oder Kübel mit häufigem Wechsel am Platz. Zudem lassen sich die alten schlechten Gruben unter entsprechender Mauerung mit Cement leicht und relativ billig in brauchbare Tonnenräume umwandeln.

Unter diesen, wie gesagt häufigsten, Verhältnissen ist das Tonnensystem entschieden dem Grubensystem vorzuziehen. Bei Neubauten mag man Gruben einrichten; da kann man sie ausserhalb der Häuser anbringen, sicher isoliren, gut eindecken — obgleich die Eindeckung der Gruben mit Erde auch in neuen Stadtvierteln nicht gerade häufig ist — kurzum, da kann man die gesundheitlichen Schäden und Belästigungen mit Sicherheit vermeiden.

Die Schwierigkeit der definitiven Beseitigung der Unrathstoffe ist für die Städte bei beiden Systemen die gleiche.

III.

Mit einigen Worten möge noch der Ventilation gedacht werden.

Vielfach besteht die Vorschrift, das Fallrohr über Dach zu leiten, die Grube luftdicht abzudecken, und den Tonnenraum möglichst dicht zu halten, in der Erwartung, dass dann die entstehenden Gase an den Sitztrichtern vorbei in das Freie ziehen. Nun liegen meistens die Closets entweder in einem Anbau oder dicht an der Aussenmauer, und schüchtern erhebt sich höchstens 1 m über das Dach des Anbaues oder über die Dachrinne fort das mit einer Haube oder in seltenen Fällen mit einem Aspiratorkopf versehene Fallrohr.

Stösst der Wind gegen die entsprechende Hauswand oder die Dachseite, so entsteht ein Ueberdruck und die Luft stürzt in jede ihr zugängige Oeffnung, also auch in den Aspiratorkopf, von dort in das Fallrohr und zum Sitztrichter heraus.

Da hilft auch eine Erwärmung des Rohres nichts. Das einzige Mittel, um diesem weit verbreiteten Uebelstand entgegenzutreten, ist das

Hinaufführen des Fallrohres bis über den Dachfirst hinaus, so hoch wie ein gutziehender Schornstein reicht.

Bei Blechrohren hat das allerdings seine Schwierigkeiten und Schlote zu mauern ist oft nicht angängig, weil sie nicht die nöthige Unterlage haben; ausserdem sehen derartige dünne lange Rohre bezw. Schlote an der Aussenmauer des Hauses schlecht aus und lassen sich nicht leicht befestigen; aber es sei nochmals gesagt, die verlängerten Fallrohre haben bis über den Dachfirst zu reichen, wenn sie einen Effect haben sollen.

Eine andere Vorschrift oder Lehre ist die, man solle das Fallrohr an den Küchenschornstein anlegen, von welchem es nur durch eine eiserne Platte geschieden ist, damit durch die Wärme eine Aufdrift der Luft statt habe.

Nun, ein Fallrohr, welches naturgemäss mit Koth besudelt wird, gegen eine heisse Eisenplatte legen, dürfte seine Unannehmlichkeiten haben. Man kann sich wenigstens ohne Anstrengung vorstellen, dass in dieser Weise kräftig angewärmter Koth nicht gerade geringe Mengen unangenehmer Dünste exhalirt, die zu Zeiten, z. B. bei trübem, nebeligem Wetter, oder auch des Morgens bei prallem Sonnenschein (es sei an das Rauchen der Kamine bei starker Besonnung erinnert), in die Häuser eindringen.

Aber die Erfüllung des Vorschlages stösst noch auf eine andere Schwierigkeit. Wenn man sich von einem hochliegenden Dachfenster aus die Dächer und die zu gewissen Tageszeiten deutlich kenntlichen Küchenschornsteine ansieht, dann findet man, dass die Küchenschornsteine relativ selten am Rande der Dächer, fast immer in der Mittellinie oder zur Mitte hin liegen, und mit Recht, denn der Baumeister wünscht „Zug" für den Herd zu haben, deshalb muss er mit dem Schornstein über die Firsthöhe hinaus. Das ist technisch aber am leichtesten auszuführen, wenn die Essen möglichst zur Mitte hin liegen, ausserdem sehen hoch hinaufragende freistehende Schornsteine schlecht aus, sind schwer zu reinigen, müssen gesonderte Blitzableiter haben u. s. w.

Das Resultat ist, die Küchenherde mit ihren Essen liegen bis auf wenige Ausnahmen centralwärts, die Closets aber, besonders bei Grubenanlagen, fast stets lateralwärts.

Der Vorschlag, das Fallrohr neben den Küchenschornstein zu legen, wird also in weitaus den meisten Fällen ein frommer Wunsch bleiben.

Die von d'Arcet angegebene Methode ist mit nachfolgenden Modificationen der vorgenannten entschieden vorzuziehen.

Man führt das Fallrohr nur bis zum oberen Closet und setzt den obersten Falltrichter direct darauf. Die Sitze versieht man mit möglichst

dicht schliessenden Deckeln, schliesst auch die Sitztrichter eventuell mittels elastischer Packung an die Sitzbretter thunlichst luftdicht an und führt von dem untersten Theil des Fallrohres ein schräg an einer Kellerwand aufsteigendes, weites und glattes Ventilationsrohr in den neben dem Küchenschornstein liegenden, beim Bau bereits vorgesehenen Ventilationsschlot, dessen ihn von dem Küchenschornstein trennende, nur $^1/_4$ Stein starke Wange im unteren Theil durch eine Eisenplatte ersetzt sein mag. Die Grube muss mittels Erd- oder Sandschüttung, die Thür des kleinen Tonnenraumes durch Filzpackung und Vorreiber nach Möglichkeit luftdicht abgeschlossen sein.

Die dichten Abschlüsse haben den Zweck, die Wärme des Schlotes zu conserviren und eine möglichst leichte Luftsäule in dem Schlot zu behalten, damit eine bedeutende und nicht versagende Aspirationswirkung von den Closeträumen aus durch die Sitztrichter hindurch in das Fallrohr hinein gesichert ist.

Als Adjuvantien und bei verfehlter Anlage können Desodorisationsmittel Verwendung finden. Unter ihnen kommen hauptsächlich in Betracht Saprol und Torf. Ersteres wirkt in vorzüglicher Weise dadurch, dass es einerseits über den flüssigen Fäcalien eine undurchlässige Schicht bildet, andererseits durch die reiche Abgabe der in ihm enthaltenen Kresole in die flüssigen Massen das Bakterienleben und damit die Gasentwickelung, wenn auch nicht völlig hindert, so doch wesentlich beschränkt. Vorbedingung für die Verwendung des Saprols ist die Anwesenheit grösserer Flüssigkeitsmengen, es eignet sich daher in erster Linie für Gruben, welche neben dem Koth noch den grösseren Theil des Urins aufnehmen, oder für Gruben mit Wasserspülung.

Der Torf an sich hindert schon bis zu einem gewissen Grade die Geruchsentwickelung, wesentlich gesteigert wird diese Eigenschaft durch Zusatz von Schwefelsäure. Zunächst wird die Bakterienwucherung in den dünneren Fäcalien unmöglich gemacht und dann werden die aus den dickeren Kothmassen sich entwickelnden Gase, vor Allem das Ammoniak, gebunden.

Sauerer Torf ist sowohl für Gruben als auch für Tonnen ein sehr gutes Desodorans.

[Aus dem städtischen Krankenhause zu Frankfurt a./M.]

Finden sich Schutzstoffe in dem Blutserum von Individuen, welche Variola bezw. Vaccine überstanden haben?[1]

Von

Dr. **Landmann,**
Leiter der bakteriologischen Abtheilung.

Eine Anzahl von Blatternfällen, welche im Juni und Juli des vergangenen Jahres hier zur Beobachtung kamen, veranlasste mich, mir folgende Fragen vorzulegen: 1. Enthält das Blutserum von Individuen, welche Blattern überstanden haben, Schutzstoffe, welche, anderen Individuen einverleibt, dieselben gegen Variola schützen bezw. nach Ausbruch dieser Krankheit den Verlauf derselben günstig beeinflussen können? 2. enthält das Blutserum vaccinirter Individuen Schutzstoffe gegen Vaccine? und 3. schützt Vaccineserum gegen Variola und umgekehrt?

Das eminent praktische Interesse dieser Fragen liegt auf der Hand und bedarf keiner näheren Erörterung: die Berechtigung, mit einiger Aussicht auf Erfolg an die Prüfung derselben heranzugehen, erschien nach den von Behring und seinen Mitarbeitern für Diphtherie und Tetanus gefundenen Thatsachen vorhanden zu sein. Behring[2] sagt, indem er den damaligen Standpunkt der Immunitätsfrage präcisirt: „Für die angeborene Immunität ist eine allgemein gültige Erklärungsweise ihres Zustandekommens noch nicht vorhanden. Für die künstlich erzeugte Immunität ist für eine Reihe von genauer studirten Infectionen das Verständ-

[1] Mitgetheilt im ärztlichen Verein zu Frankfurt am 8. Januar 1894. Die Veröffentlichung wurde durch praktische Thätigkeit verzögert.

[2] Behring, *Gesammelte Abhandlungen.* 1893. Zweiter Theil. S. 97.

niss so weit gefördert, dass wir dieselbe mit Sicherheit auf eine Eigenschaft des Blutes und zwar des zellfreien Blutes zurückführen können; bei keiner Krankheit aber, gegen welche ein genügend hoher Grad von Immunität bei ursprünglich leicht empfänglichen Thieren erzeugt worden ist, hat bisher irgend Jemand das Fehlen von Immunität verleihenden Körpern im extravasculären Blut der immunisirten Individuen nachgewiesen"; und kurz vorher sagt er: „Ich selbst habe dann weitere Erfahrungen an Streptokokken gesammelt, welche mir den Beweis liefern, dass es nur darauf ankommt, ursprünglich für eine Infectionskrankheit empfänglichen Thieren recht hohe Immunität zu verschaffen, die Heilwirkung mit dem Blut derselben bei anderen Thieren wird man dann nie vermissen."

Da es nun keine Infection giebt, für welche der Mensch und bestimmte Thiere eine grössere Empfänglichkeit besitzen, als die Vaccine und da die durch Ueberstehen von Vaccine und Variola erworbene Immunität die höchste ist, welche überhaupt nach dem Ueberstehen einer Infectionskrankheit beobachtet wird, so durfte man wohl in dem Vaccine- und Variolaserum Schutzstoffe vermuthen. Ausserdem wird durch obige Thatsachen und durch die Möglichkeit, mit Vaccine direct am Menschen zu experimentiren, unsere Unkenntniss des Variola- und Vaccineerregers reichlich aufgewogen, zumal da uns das Beispiel der Tollwuth lehrt, dass es möglich ist, erfolgreich mit einer Infectionskrankheit zu experimentiren, obwohl uns ihr Erreger unbekannt ist.

Die Reihenfolge meiner Versuche konnte ich natürlich, da ich auf die Benutzung der vorhandenen rasch ablaufenden Blatternfälle angewiesen war, nicht beliebig wählen; auch ist durch diese Nothwendigkeit manche Lücke bezw. mancher schwache Punkt in meiner Versuchsanordnung bedingt.

Die erste Frage: Schützt Variolaserum gegen Variola, welche nur wissenschaftliches Interesse besitzt, lässt sich natürlich nur an einem sehr grossen Material entscheiden, da es nicht ohne Weiteres statthaft erscheint, das Serum jedes beliebigen Menschen einem anderen zu injiciren. Ich hatte bei der kleinen Zahl der hier beobachteten Blatternfälle nur einmal Gelegenheit, einen solchen Versuch anzustellen.

Versuch 1.

Ein zweijähriges, 15 kg wiegendes Kind erkrankte am 30. Juni mit Blatternexanthem; am 5. Juli, als am Gesicht und unteren Extremitäten schon völlige Confluenz der Pusteln vorhanden war, wurden ihm 10 ccm Blutserum seines Grossvaters subcutan injicirt und am 6. Juli nochmals 15 ccm. Kein nachweisbarer Erfolg; Tod am 7. Juli. Der Grossvater war am 24. Mai mit einem sehr spärlichen Blatternexanthem (er war angeblich im ersten

Lebensjahr mit Erfolg geimpft und 58 Jahre alt) erkrankt und von mir mit Rücksicht darauf, dass in seiner Familie, in der er 10 Tage krank gelegen hatte, noch weitere Blatternfälle zu erwarten waren, zu einer Venaesection bewogen worden, die ich am 20. Juni, also 27 Tage nach Ausbruch des Exanthems, machte; das Serum war mit 0·5 Procent Carbolsäure vermischt aufbewahrt worden.

Bei diesem Versuch lässt sich einwenden, dass die Erkrankung der Grossvaters sehr leicht, die des nicht geimpften Kindes sehr schwer war und dass letzteres erst spät in Behandlung kam. Auch die Zeit zwischen Venaesection und Erkrankung ist noch etwas kurz, wenngleich man annehmen darf, dass der Grosavater schon auf der Höhe seiner Immunität angekommen war.

Auch die oben sub 3. erwähnte und praktisch wichtigste Frage: Schützt Vaccineserum gegen Variola bezw. enthält es Heilstoffe? konnte unter den gegebenen Verhältnissen nicht völlig gelöst werden, da es mir nicht möglich war, mir mit der erforderlichen Schnelligkeit einwandfreies Vaccineserum zu verschaffen. Die hierher gehörigen Versuche sind folgende.

Versuch 2.

Ein elf Monate altes, 10 kg wiegendes, noch nicht geimpftes Kind, welches am 16. Mai mit spärlichem Blatternexanthem erkrankt war (ca. 400 Pusteln), erhielt am 19., 20. und 21. Mai je 10 ccm Serum eines fünf Tage nach der Vaccination geschlachteten Impfthieres;[1] kein direct nachweisbarer Einfluss der Injectionen auf den Krankheitsverlauf; das Kind genas.

Versuch 3.

24 Jahre alter, kräftig gebauter Mann von 80 kg Gewicht, angeblich im ersten Lebensjahr mit Erfolg geimpft, aber ohne nachweisbare Impfnarben, erkrankte am 7. Juli mit ziemlich dicht über den ganzen Körper verbreitetem Blatternexanthem; am 8. Juli erhielt er subcutan auf einmal 100 ccm Serum eines 5 Tage nach der Impfung geschlachteten Impfthieres; keine nachweisbare Beeinflussung des Verlaufs; Patient genas.

Die beiden letzten Versuche genügen natürlich nicht für die Annahme, dass es möglich sei, Blatternerkrankungen durch Injection von Serum eines auf der Höhe der Vaccineerkrankung stehenden Thieres günstig zu beeinflussen; immerhin fordern sie zu einer eingehenderen Prüfung an einem grösseren Material auf, denn es hat sich auch bei der Serumbehandlung der Diphtherie gezeigt, dass trotz Fehlens sofort eintretetender Besserungssymptome (Fieberabfall etc.) die Gesammtresultate günstige sein

[1] Dieses und noch ein später zu erwähnendes Thier wurde in der Impfanstalt zu Darmstadt von Hrn. Geh. Ober-Medicinalrath Dr. Neidhart geimpft, dem ich für die freundliche Ueberlassung des Blutes meinen verbindlichsten Dank sage. Ebenso danke ich den Oberärzten des städtischen Krankenhauses und des Kinderhospitals hier, Hrn. Sanitätsrath Dr. Knoblauch, Dr. L. Rehn und Dr. Glöckler, für die Erlaubniss, das Material ihrer Abtheilungen benützen zu dürfen.

können; ferner wären noch Versuche anzustellen mit Serum von Thieren, bei denen die Vaccineerkrankung vollständig abgelaufen ist.

Die umgekehrte Frage: Schützt Variolaserum gegen Vaccine? konnte durch folgende Versuche geprüft werden?

Versuch 4.

Einem 14jährigen Knaben, der im ersten Lebensjahr mit Erfolg geimpft worden war und eine ziemlich schwere Blatternerkrankung überstanden hatte, wurde sechs Wochen nach Ausbruch des Exanthems durch Aderlass Blut entnommen; das Serum wurde mit 1 Procent Chloroform versetzt und vier Monate später einem sechsmonatlichen Kind im Verhältniss 1:800 subcutan injicirt (10 ccm Serum auf 8 kg Körpergewicht). Zwei Tage nach der Injection wurde das Kind geimpft; die Impfpusteln nahmen durchaus regelmässigen Verlauf.

Versuch 5.

Bei dem in Versuch 3 erwähnten, am 7. Juli mit Exanthem erkrankten Mann wurde Anfangs Januar 1894 ein Aderlass gemacht und das Serum mit 0·5 Procent Carbol versetzt; zwei Tage darauf wurde es einem acht Monate alten Kind im Verhältniss 1:800 subcutan injicirt; 24 Stunden nach der Injection wurde das Kind geimpft, sechs Tage nach der Impfung waren vollständig regelmässig entwickelte Impfpusteln vorhanden.

Es fanden sich also 6 Wochen und 6 Monate nach einer schweren Blatternerkrankung in dem Serum des immun gewordenen Menschen keine Schutzstoffe gegen Vaccineinfection bezw. dieses Serum besass mindestens nicht den Schutzwerth 1:800 gegenüber einer Vaccineinfection. Man könnte ja einwenden, es sei immerhin möglich, dass Schutzstoffe in geringerer Menge vorhanden seien, doch erschien es mir damals misslich, grössere Mengen Serum zu injiciren; auch lässt sich ja derselbe Einwand bei jeder noch so grossen vergeblich angewandten Serummenge machen.

Einer genaueren und mehr planmässigen Prüfung konnte die Frage unterzogen werden: Enthält das Serum der gegen Vaccine immun gewordenen Individuen Schutzstoffe gegen diese Infection? Es wurden zur Beantwortung dieser Frage folgende Versuche angestellt.

Versuch 6.

Mit dem durch Centrifugiren gewonnenen Serum eines Bullen, welcher am 15. Juni 1893 in der Darmstädter Impfanstalt geimpft und am 13. Juli (also nach 28 Tagen) geschlachtet worden war, wurde am 31. August ein 15 kg schweres Kind injicirt und zwar erhielt dasselbe 5 ccm des mit 0·5 Procent Carbol versetzten Serums. Nach 24 Stunden wurde es geimpft; nach acht Tagen zeigten sich die Impfpusteln, welche am vierten Tag nach der Impfung sichtbar geworden waren, regelmässig entwickelt.

Versuch 7.

Von dem Serum des Versuches 6 erhielt am 9. October ein 6 kg schweres Kind 5 ccm; am 10. October wurde es geimpft; nach 8 Tagen regelmässige Entwickelung der Impfpusteln.

Versuch 8.

Von demselben Serum erhielt am 13. October ein 6 kg schweres Kind 10 ccm; am 14. October wurde es geimpft; 22. October Pusteln regelmässig entwickelt.

Gegen die Versuche 6—8 könnte man das Bedenken erheben, dass in dem durch Centrifugiren schnell gewonnenen Serum nicht die gleiche Menge wirksamer Schutzstoffe enthalten sei, wie in dem durch Absetzen gewonnenen; ich habe deshalb und um das Serum eines Thieres noch längere Zeit nach der Vaccination zu prüfen, am 29. September 1893 einen jungen Bullen an einer 20 cm im Quadrat messenden Fläche des Bauches und Scrotums geimpft; am 13. September war die ganze Fläche mit typischen Vaccinepusteln bedeckt. Mit dem Serum dieses Thieres habe ich folgende Versuche angestellt.

Versuch 9.

Am 4. November 1893, also 37 Tage nach der Impfung, wurde dem Thier durch Aderlass unter aseptischen Cautelen Blut entnommen und im Eisschrank aufbewahrt; das am 5. November abgenommene Serum wurde mit 0·5 Procent Carbolsäure versetzt und am 6. November einem 4700 grm schweren Kind 6 ccm injicirt. Am 7. November wurde das Kind geimpft, am 13. waren die Impfpusteln regelmässig entwickelt.

Versuch 10.

Am 1. December wurde dem am 29. September geimpften Thier abermals ein Aderlass gemacht (also 60 Tage nach der Impfung) und mit dem Serum ein Kind im Verhältniss 1:800 injicirt; nach 24 Stunden wurde es geimpft; nach 6 Tagen zeigten sich die Pusteln regelmässig entwickelt.

Versuch 11.

Am 20. December wurde das am 29. September geimpfte Thier geschlachtet, also 83 Tage nach der Impfung und mit dem Serum drei Kinder im Verhältniss 1:800 injicirt; nach 24 Stunden wurden dieselben geimpft; nach 6 Tagen zeigten sich die Impfpusteln regelmässig entwickelt.

Eine Ergänzung zu den vorstehenden Versuchen bildet der nächste mit menschlichem Blutserum angestellte.

Versuch 12.

Am 28. November gestattete mir ein vollkommen gesunder College, der sich vor vier Monaten mit sehr starkem Erfolg revaccinirt hatte, einen Ader-

lass zu machen; mit dem Serum, welches keinen Zusatz erhielt, wurden zwei Kinder im Verhältniss 1:800 injicirt und nach 24 Stunden vaccinirt; nach 6 Tagen Impfpusteln regelmässig entwickelt.

Bevor ich die Schlussfolgerungen, die aus vorstehenden Versuchen zu ziehen sind, zusammenfasse, will ich einige Einwände allgemeiner Natur, die man gegen dieselben erheben könnte, kurz berühren.

Unsere Unkenntniss des Variola- und Vaccine-Erregers kommt kaum in Betracht; dass beide Krankheiten durch einen Mikroben hervorgerufen werden, steht ausser Zweifel, ebenso, dass die Vaccine nur eine abgeschwächte Variolaform darstellt. Letzterer Punkt ist durch die Versuche von Fischer (Karlsruhe) und Anderen bewiesen. Ebenso sicher ist es, dass die Differenz zwischen ursprünglicher Empfänglichkeit und erworbener Immunität bei keiner Krankheit so gross ist wie bei Variola und Vaccine; diese Thatsache wird nicht durch den Charakter des Mikroben berührt, es kommt nicht darauf an, ob derselbe ein Bacterium oder eine Amöbe ist.

Ferner hat man gesagt, die Variola und die Vaccine verlaufen unter dem Bilde einer Infectionskrankheit, nicht unter dem einer Intoxication und in Folge dessen ist eine Heilwirkung des Serums nicht zu erwarten. Dagegen ist zu betonen, dass der Unterschied zwischen Intoxications- und Infectionskrankheiten ein künstlicher ist; wohl giebt es typische Repräsentanten der ersteren Gruppe, dagegen ist auch bei den typischsten Infectionskrankheiten (Septicämieen Koch's) keineswegs der Beweis zu liefern, dass bei ihnen eine Giftwirkung nicht in Betracht kommt. Ausserdem gehen die beiden Formen ohne jede Grenze in einander über; die Diphtherie verläuft das eine Mal unter dem Bilde einer typischen Vergiftung, das andere Mal trotz gewaltiger Membranen ohne jede Giftproduction, und auch nach den Befunden Frosch's, der in zahlreichen Fällen Diphtheriebacillen im Blut und den inneren Organen nachwies, hat man kein Recht, sie von den Septicämieen scharf zu scheiden. Ferner ist zu berücksichtigen, dass auf den sehr grossen Impfflächen der zur Lymphegewinnung geimpften Thiere reichlich Gift gebildet werden kann und in den Pusteln eines schwer an Blattern erkrankten zweifellos gebildet wird. Selbst die üblichen fünf Impfpusteln genügten a priori vollständig zu einer Giftproduction, denn wir sehen diphtherische Lähmungen bei noch kleineren Belägen und Tetanusgiftwirkung bei minimaler Localaffection. Auch die Versuche, die mit dem Blut der auf der Höhe der Vaccineerkrankung stehenden Thiere gemacht wurden, um die Erkrankung zu übertragen, sprechen dagegen, dieselbe als reine Septicämie aufzufassen, denn in den wenigen Fällen, in welchen die Uebertragung gelang, waren sehr grosse Blutmengen (250 ccm und mehr) nöthig; das heisst, die Mikroben waren nur sehr spärlich in dem Blut vorhanden.

Was lehren nun die einzelnen Versuche? Die Versuche 6 bis 12 liefern den Beweis für die inzwischen auch von Centanni[1] bezüglich der Rabies bei Hunden gefundenen Thatsache, dass zwischen erworbener Immunität und Anwesenheit von Schutzstoffen im Blutserum kein gesetzmässiger Zusammenhang besteht bezw. dass trotz erworbener hochgradiger Immunität Schutzstoffe im Serum fehlen können und zwar liefern meine Versuche diesen Beweis zum ersten Mal für den Menschen. Diese Schlussfolgerung ist auch aufrecht zu erhalten gegenüber der Möglichkeit, dass Schutzstoffe im Vaccineserum in geringerer Menge als einem Schutzwerth 1:800 entspricht, enthalten sein könnten. Denn erstens wäre dies noch zu beweisen und zweitens käme ein geringerer Schutzwerth im Vergleich zu der gewaltigen Schutzkraft, die beispielsweise bei der Cholera nachgewiesen wurde, nicht in Betracht, d. h. selbst wenn es noch gelingen sollte, durch Injection sehr grosser Mengen von Serum Schutz zu erzielen (was mit Rücksicht auf die gleich zu erwähnenden Versuche von Kramer und Boyce sehr unwahrscheinlich ist), so könnte doch von einem gesetzmässigen Zusammenhang zwischen Immunitätsgrad und Antitoxingehalt des Blutserums keine Rede sein, wenn man den Schutzwerth des Choleraserums (1:3 000 000) und den des Vaccineserums (kleiner als 1:800) einerseits und die Höhe der Cholera- und Vaccineimmunität andererseits berücksichtigt.

Auch die Möglichkeit, dass zwischen dem 6. und 28. Tag nach der Impfung sich Schutzstoffe im Blutserum finden könnten, irritirt obigen Schluss natürlich nicht. Ich habe bei meinen Versuchen auf die ersten Tage nach der Impfung weniger Werth gelegt unter dem Eindruck der Thatsache, dass bei Cholera die Schutzstoffe im Serum bis zum 52. Tage im Steigen begriffen sind; jetzt, da durch die oben erwähnte Arbeit Centanni's bekannt geworden ist, dass Schutzstoffe, welche im Blut vorhanden waren, relativ schnell aus demselben verschwinden können, sind noch Prüfungen in dieser Beziehung nöthig geworden, mit denen ich zur Zeit beschäftigt bin; sollten sich zu einer früheren Zeit nach der Vaccination Schutzstoffe nachweisen lassen, so wäre die Vaccine ein Beispiel einer Erkrankung, bei welcher die Schutzstoffe das Blut sehr schnell passiren bezw. von den fixen Gewebselementen sehr energisch angezogen werden

[1] Centanni, Die specifische Immunisation der Elemente der Gewebe. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 2. Nov. 1893. S. 1061. — Den Beweis für die umgekehrte Thatsache, dass trotz Vorhandenseins sehr grosser Antitoxinmengen im Blut eines Thieres dasselbe für die Infection empfänglich, ja sogar überempfänglich sein kann, hat Behring kurz darauf (*Deutsche medicin. Wochenschr.*, 30. Nov. 1893, S. 1253) mitgetheilt.

und man könnte dann vielleicht mit dieser energischen Attraction die Höhe und Dauer der bei Vaccine erreichbaren Immunität erklären.

Ferner will ich hier die Versuche von Kramer und Boyce[1] erwähnen, die am 24. November 1893 veröffentlicht wurden, zu einer Zeit zu der meine Versuche schon fast vollständig abgeschlossen waren und welche also meine Versuchsanordnung nicht mehr beeinflussen konnten. Die Verfasser, welche selbst keine bestimmten Schlussfolgerungen ziehen, haben mit nicht sterilisirtem Serum gearbeitet, ihre negativen Impfresultate haben also keine beweisende Kraft. Dagegen haben sie noch nach einer Injection von 19 grm Serum auf 1000 grm Kalbgewicht positiven Impferfolg gehabt und zwar war das Serum 10 bis 14 Tage nach der Impfung entnommen. Diese Versuchsresultate stimmen mit den meinen überein und beweisen, dass das am 14. Tag nach der Impfung entnommene Serum des Kalbes nicht einmal einen Schutzwerth von 1:53 hat.

Die Versuche Raynaud's vom Jahre 1877, welche Stern[1] kürzlich als erste Idee der Blutserumtherapie angesprochen hat, gehören meiner Ansicht nach nicht hierher. Raynaud hat einfach den Versuch gemacht, die Vaccinemikroben vermittelst des Blutes zu übertragen und dieser Versuch ist ihm durch intravenöse Injection von 250 ccm Blut eines auf der Höhe der Vaccineerkrankung stehenden Thieres auch gelungen.

Die bezüglich der Frage: Schützt Variolaserum gegen Variola und Vaccine unternommenen Versuche 1 sowie 4 und 5 lassen natürlich noch keinen bestimmten Schluss zu und können nur als Anregung zu weiteren derartigen Versuchen an grösserem Material dienen; die Aussicht auf Erfolg wird im Wesentlichen von dem Resultate der Versuche abhängen, die zunächst noch über die Wirksamkeit des Vaccineserums anzustellen sind; event. wäre nach Ovineserum zu prüfen

Auch bezüglich der Frage: Schützt Vaccineserum gegen Variola, die ich trotz des recht günstigen Ausganges in Versuch 2 und 3 für noch völlig offen halte, empfiehlt sich eine weitere Prüfung an einem grösseren Blatternmaterial und zwar um so mehr, als diese Frage nur am Menschen gelöst werden kann und unabhängig ist von dem Resultat der mich zur Zeit noch beschäftigenden Versuche über die Frage: Schützt Vaccineserum gegen Vaccine.

Denn selbst wenn das Vaccineblut auch in den ersten Tagen nach Eintritt der Immunität nicht die Fähigkeit besitzt, bei einem zweiten Indi-

---

[1] Kramer u. Boyce, The nature of Vaccine Immunity. *Brit. med. Journal.* Nov. 1893. Nr. 1714.

[2] Stern, Ueber einige neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Immunitätslehre. *Centralblatt für allgem. Pathologie und pathol. Anatomie.* 19. März 1894.

viduum die Vermehrung der Vaccinemikroben, d. h. die Entstehung eines Impfbläschens völlig zu verhüten, so wäre es doch möglich, dass durch Injection einer grösseren Menge von Vaccineserum im Anfangsstadium der Blattern die fixen Gewebszellen lebenswichtiger Centralorgane gegen die Invasion des Variolagiftes geschützt würden, wodurch der Verlauf der Erkrankung gemildert werden kann. Ich würde also gegebenen Falles theils mit dem Blut eines am 3. bis 6. Tage nach der Vaccination geschlachteten Thieres operiren, zu einer Zeit also, zu der das supponirte Vaccinetoxin noch im Blut kreist, theils mit dem Serum eines am 6. bis 10. Tag getödteten Thieres, d. h. sofort nach Eintritt der Immunität, zu einer Zeit also, zu der man noch am ehesten auf das Vorhandensein eines Antitoxins im Blut rechnen darf; und zwar würde ich bei Erwachsenen bis zu 100 ccm auf einmal injiciren.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Giessen.]

Ein Beitrag zur Kenntniss der bacillären Pseudotuberculose der Nagethiere.[1]

Von

Dr. **Kutscher,**
Assistenten am Institut.

(Hierzu Taf. I u. II.)

Seitdem zuerst Malassez und Vignal[2] und später Eberth[3] bei Meerschweinchen sowie Kaninchen den tuberculösen sehr ähnliche Organerkrankungen bacillärer Natur bemerkt hatten, denen von letzterem Forscher der Name bacilläre Pseudotuberculose beigelegt wurde, sind zahlreiche Mittheilungen über ähnliche Funde und über die Züchtung der betreffenden Krankheitserreger veröffentlicht worden. So gelang es Charrin und Roger,[4] aus pseudotuberculösen Knoten der Leber und Milz eines spontan eingegangenen Meerschweinchens kleine bewegliche Bacillen zu gewinnen, durch die sie bei Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen ein dem ursprünglichen gleiches Krankheitsbild wieder zu erzeugen vermochten. Einen dem vorigen identischen Bacillus scheint Dor[5] gefunden zu haben. Etwas später isolirte Pfeiffer[6] aus rotzverdächtigem Material einen plumpen, unbeweglichen Bacillus, der bei Nagethieren ähnliche Organerkrankungen erzeugte, wie sie Eberth beschreibt. Seine Culturen

[1] Eingegangen am 24. April 1894.
[2] *Archives de Physiologie normale et pathologique.* 1883 u. 1884.
[3] Virchow's *Archiv.* 1886. Bd. CIII. S. 488.
[4] *Comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris.* 1888. T. CVI. p. 868.
[5] *Ebenda.* 1888. T. CVI. p. 1027.
[6] A. Pfeiffer, *Ueber d. bacill. Pseudotuberculose b. Nagethieren.* Leipzig 1889.

erwiesen sich äusserst virulent für graue und weisse Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Feldhasen, Hamster. Nocard und Massalin[1] züchteten aus dem Sputum einer tuberculoseverdächtigen Kuh mittels Impfung auf Meerschweinchen ein sehr bewegliches Stäbchen, das bei Tauben, Kaninchen und Meerschweinchen nach der Infection Knötchen pseudotuberculöser Natur in den verschiedenen inneren Organen hervorrief. Ferner giebt Courmont[2] die Beschreibung eines lebhaft beweglichen Bacillus. Derselbe entstammte dem Perlsuchtknoten eines Rindes und tödtete Meerschweinchen sowie Kaninchen unter Bildung pseudotuberculöser Knoten in Leber, Milz und Lungen. Zagari[3] züchtete aus Knoten, welche sich in der Milz und Leber eines spontan eingegangenen Meerschweinchens fanden, einen kurzen Bacillus, der bei Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, jungen Hunden und Vögeln wieder Knotenbildung erzeugte. Grancher und Ledoux-Lebard[4] vermochten ebenfalls einen für Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse sehr pathogenen Bacillus zu isoliren und bei diesen Thieren durch Impfung und Verfütterung Knotenbildung in den inneren Organen zu erzielen. Einen nach der Gram'schen Methode färbbaren sehr feinen Bacillus fand Kitt[5] in der Lunge eines Rindes, die ähnliche Veränderungen aufwies, wie sie die Tuberculose dieses Organes hervorzurufen pflegt. Züchtungsversuche schlugen fehl.

Parietti[6] impfte ein Kaninchen mit tuberculoseverdächtiger Milch. Das Thier ging ein und Parietti fand in dem Abscess an der Impfstelle, sowie in Knoten der Milz und Leber ein kurzes, feines Stäbchen. Die Culturen desselben erwiesen sich pathogen für Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde, in deren Organen sie Knotenbildung erzeugten. Vincenzi[7] beschreibt einen Bacillus, mit dem er in den inneren Organen von Kaninchen und Meerschweinchen pseudotuberculöse Veränderungen hervorrufen konnte. Seine Culturen zeichneten sich durch einen unangenehmen knoblauchähnlichen Geruch aus. Preisz und Guinard[8] fanden in der Niere eines Schafes einen feinen, nach Gram färbbaren Bacillus. Theile der erkrankten Niere waren für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen; die Thiere gingen ein, und in ihren Organen liessen sich zahlreiche Knötchen nachweisen, in denen sich die ursprünglichen Bacillen

[1] *Compt. rend. de la soc. de biologie.* 1889. p. 177.
[2] *Ebenda.* 1889. p. 215, 513, 721.
[3] *Riforma medica.* 1889. No. 258.
[4] *Archives de méd. expér. et d'anatomie pathol.* 1889. Nr. 2. p. 203.
[5] *Monatshefte für praktische Thierheilkunde.* 1890. Bd. I. S. 146.
[6] *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* 1890. Bd. VIII. Nr. 19.
[7] *Giornale della R. Academia di medicina di Torino.* 1890. p. 509.
[8] *Journal de méd vétér.* 1891. T. XLII. p. 563.

wieder vorfanden. Ueber Culturversuche finden sich keine Angaben gemacht. Einen obligaten Aëroben isolirten Megnin und Mosny[1] aus Knoten, die sie in den inneren Organen spontan eingegangener Hasen fanden. Durch Verimpfung vermochten sie bei Meerschweinchen ein dem ursprünglichen gleiches Krankheitsbild zu erzeugen. In der käsig veränderten Nebenniere sowie den geschwollenen Peyer'schen Plaques eines an Gastroenteritis leidenden Mannes wies Hayem[2] den von Charrin, Roger, Dor und Nocard beschriebenen Bacillus nach. Gleichfalls dem Gebiete der Pseudotuberculose zuzurechnen ist endlich wohl noch der von Du Cazal und Veillard[3] beschriebene bewegliche, die Gelatine verflüssigende Bacillus. Derselbe fand sich bei einem Manne in einem Knoten des Pankreas und metastatischen Geschwülsten des Peritoneums. Er zeigte sich besondors für Kaninchen pathogen. Ihm nahe verwandt muss eine von Legrain[4] beschriebene Bakterienart sein.

Mit den bisher aufgeführten scheint jedoch die Reihe derjenigen Bacillen, welche pseudotuberculöse Erkrankungen hervorzurufen im Stande sind, keineswegs geschlossen zu sein. So gelang es mir, ein Stäbchen zu isoliren, das mit keinem der vorher genannten Bacillen identisch zu sein scheint und mit Bezug auf seine pathogenen Eigenschaften zu den Erregern pseudotuberculöser Organveränderungen gerechnet werden muss. Dasselbe fand sich bei der Section einer spontan eingegangenen Maus, deren rechter oberer Lungenlappen zum grössten Theil in eine grauweisse bröcklige Masse umgewandelt war. Die übrigen Theile der rechten Lunge waren hochgradig entzündet. Die beiden Lappen der linken Lunge waren von einzelnen kleinen Knötchen durchsetzt, die evident an Tuberkelknötchen erinnerten. Um die Knötchen fand sich ein starker Entzündungshof. Ausserdem bestand ein mässiger eiteriger Erguss in die rechte Pleurahöhle. Die Milz war wenig geschwollen. Sonst liess sich nichts Bemerkenswerthes feststellen. In den Ausstrichpräparaten, welche von den käsigen Massen des rechten oberen Lungenflügels und den Knötchen der linken Lunge hergestellt wurden, fanden sich Unmassen feiner, an den Enden häufig zugespitzter Stäbchen. Die Stäbchen hatten ungefähr die Länge von Diphtheriebacillen, denen sie auch insofern ähnlich waren, als sie in ihrem Aussehen unter einander bedeutend variirten und die Vertheilung des Plasmas in den einzelnen Bacillen eine durchaus unregelmässige war. Die nicht verkästen Theile der Lungen dagegen und die inneren Organe

---

[1] *La semaine médicale.* 1891.
[2] *Ebenda.* 1891. Nr. 35. p. 285.
[3] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1891. Nr. 6. p. 353.
[4] *Le Bulletin méd.* 1891. Nr. 89. p. 1019.

waren frei von Bakterien. Es lag daher der Gedanke nahe, dass die geschilderten Stäbchen die Ursache der krankhaften Lungenveränderungen gewesen seien.

Ich impfte deswegen einige verflüssigte Agargläschen mit Bröckchen der käsigen Lungentheile. Bereits am nächsten Tage waren auf den davon gegossenen Platten zahlreiche kleine, äusserst charakteristische Colonieen zu bemerken. Dieselben besassen einen leicht gelblichen Farbenton und waren im Centrum fein granulirt. Ihr Rand war scharf gezähnt und diese Zähnung unregelmässig durch kurze, verhältnissmässig plumpe Ausläufer unterbrochen. Auf der dicht besäten ersten Platte änderte sich das Aussehen der Colonieen mit der Zeit wenig, dagegen verloren die einzelnen Colonieen in den Verdünnungen bald ihr charakteristisches Aussehen. Sie wurden im Centrum bedeutend dunkler und nahmen allmählich rundliche, bezw. Wetzsteinformen an. Die an die Oberfläche vordringenden Colonieen bildeten hier einen zarten, durchscheinenden, weisslichen Rasen. Unter dem Mikroskop erschien derselbe von leicht gelblicher Farbe, fein chagrinirt, der Rand meist regelmässig, so dass das Bild solcher lebhaft an den Streptococcus pyogenes erinnerte. Die Höhe ihres Wachsthums erreichten die Culturen auf der Agarplatte am vierten oder fünften Tage.

Auf Gelatineplatten liess sich das erste Wachsthum nach 48 Stunden constatiren und waren die jetzt sichtbaren Colonieen den kleinen Colonieen auf den Agarplatten äusserst ähnlich. Sie unterschieden sich von den letzteren nur dadurch, dass ihnen der gelbliche Farbenton fehlte. Später dagegen verloren auch sie ihr charakteristisches Aussehen und nahmen eine kreisrunde Form mit scharfbegrenztem Rande an. Nach der Oberfläche vorgedrungen, wölbten sie sich kuppenförmig über die Gelatine, ohne je ein eigentliches Oberflächenwachsthum zu bilden. Die Keime, welche bei ihrer Aussaat in den oberflächlichsten Schichten des Nährbodens festgehalten waren, wuchsen bisweilen zu Colonieen aus, die sich mörserartig über die Gelatine erhoben und sich geschlossen mittels des Platindrahtes abheben liessen. In 12 bis 15 Tagen erreichte das Wachsthum in den Gelatineplatten sein Ende. Eine Verflüssigung der Gelatine trat dabei niemals ein.

Auf schräges Agar übergeimpft bildet dieser Bacillus einen dünnen Rasen, der aus zarten, weisslichen durchscheinenden Colonieen besteht. In dem oberen Theile des Agarröhrchens halten sich die Colonieen, selbst wenn sie sehr dicht wachsen, von einander getrennt und nur im unteren Theile, so weit dieser unter dem Einfluss des Condenswassers steht, kommt es zum zusammenhängenden dichteren Wachsthum. Bemerkbar wird das Wachsthum auf schrägem Agar nach 24 Stunden und ist nach 3 Tagen

beendet. Kräftiger entwickelt sich der Rasen auf Glycerinagar, Agar, das mit einem Tröpfchen Blut bestrichen ist und Blutserum. Eine Peptonisirung des letztgenannten Nährbodens tritt nie ein.

Auf schräg erstarrter Gelatine, kommt nur dort, wo die Aussaat eine sehr reichliche gewesen ist, ein zusammenhängender Rasen zu Stande, der zuweilen eine ziemliche Dicke erreichen kann. Da er nicht glatt, sondern von grobkörnigem, ich möchte fast sagen, krystallinischem Gefüge und ein wenig durchscheinend ist, so erinnert das Bild, das er bietet, lebhaft an grobmattirtes Glas. Dort, wo die Keime einzeln hängen geblieben sind, entwickeln sich kleine, runde, scharfbegrenzte thautropfenähnliche Colonieen, die der Unterfläche äusserst fest anhaften. Das Wachsthum der auf schräger Gelatine gezüchteten Culturen erreicht nach ca. 10 Tagen sein Ende.

Im Agarstich kann man meist nur längs des Impfstiches kräftiges Wachsthum bemerken. Wenn sich Oberflächenwachsthum ausbildet, dann entwickelt sich um die Stichöffnung ein weisser runder, wenig charakteristischer Belag.

Längs des Gelatinestiches tritt am dritten oder vierten Tage eine leichte Trübung, die beginnendes Wachsthum verräth, auf und kommt es im Laufe der nächsten Tage zur Entwickelung eines kräftigen weissen Fadens längs des Impfcanals. Von diesem strahlen nach allen Richtungen kurze plumpe Ausläufer in die klare Gelatine. Oberflächenwachsthum bildet sich nicht aus. Vom 15. Tage ab lässt sich ein Fortschreiten des Wachsthums nicht mehr constatiren.

Auf Bouillon übertragen, bewirkt unser Bacillus nach 24, spätestens nach 48 Stunden eine leichte gleichmässige Trübung des Nährbodens und bildet einen mässigen feinkörnigen Niederschlag, der sich beim Schütteln wieder gleichmässig in der Bouillon vertheilen lässt. Vom 5. Tage ab tritt wieder allmähliche Klärung der Bouillon ein.

Bemerkenswerth an den Bouillonculturen ist die starke Ausscheidung von Krystallen. Dieselbe kann so bedeutend sein, dass im engen Reagensröhrchen sich an der Oberfläche der Bouillon ein feines Häutchen von kleinen lose aneinanderhängenden Krystallen bilden kann, das beim Schütteln sich in seine Bestandtheile auflöst und untersinkt. Bei Züchtung im Erlenmeier'schen Kölbchen findet man die kleinen glänzenden Krystalle nur auf dem Boden der Gläschen. Unter das Mikroskop gebracht zeigen die Krystalle typische Sargdeckelformen. Sie sind fast unlöslich in Wasser und Kalilauge, leicht löslich dagegen in Mineralsäuren. In stark verdünnter Schwefelsäure gelöst geben sie mit Nessler's Reagens einen reichlichen braunrothen Niederschlag. (Es ist hier zu bemerken, dass Nessler's Reagens mit Schwefelsäure an sich einen schwachen bräun-

lichen Niederschlag giebt, der sich jedoch, was Menge anbetrifft, mit dem in der Krystalllösung erzielten durchaus nicht vergleichen lässt.) Bei Lösung in Salpetersäure entsteht nach Zusatz von Ammoniummolybdat ein gelber Niederschlag von phosphorsaurem Ammoniummolybdat. Dieses chemische Verhalten der Krystalle und ihre Krystallform kennzeichnen sie demnach als phosphorsaure Ammoniakmagnesia.

In Milch wuchs unser Bacillus gut, ohne dieselbe äusserlich merkbar zu verändern.

Dagegen liess sich auf Kartoffeln, auch auf künstlich alkalisirten und bei 37° C. gehaltenen, ein Wachsthum nicht feststellen.

Eine weitere Frage von Interesse bezüglich der Eigenschaften unseres Bacillus ist die, ob er beweglich oder unbeweglich ist. Ich glaube dieselbe bestimmt verneinen zu können. Beobachtet man nämlich Culturen im hängenden Tropfen, so sieht man die Bakterienmassen sich zunächst in der Mitte des Tropfens entwickeln. Erst allmählich mit fortschreitender Vermehrung schieben sich die Massen, in einzelne kleine Gruppen von mehreren aneinandergelagerten Bacillen getheilt, dem Rande des Tropfens zu. Ungefähr nach 16 Stunden haben die ersten Bacillenhäufchen den Rand erreicht. Meist bilden, wie schon bemerkt, die Bacillen kleine Häufchen, welche aus 4 bis 6, öfter auch mehr Einzelindividuen bestehen. Diese Häufchen liegen entweder völlig unbeweglich oder zeigen nur geringes Hin- und Herschwanken. Das geschilderte Verhalten der Cultur im hängenden Tropfen und die Art des Wachsthums in Bouillon ist so abweichend von dem der beweglichen Bakterien, dass man die oscillirenden Bewegungen, welche man an einzelnen frei liegenden Stäbchen bemerkt, nicht als Eigenbewegung ansprechen kann. Trotzdem versuchte ich mehrere Male an dem Bacillus eventuelle Geisseln durch die Löffler'sche oder van Ermengem'sche Methode sichtbar zu machen. Wie vorauszusehen war, fielen diese Versuche stets negativ aus.

Ein anderer zu erledigender Punkt von Wichtigkeit ist der, ob unser Bacillus Dauerformen bildet oder nicht. Zur völligen Entscheidung dieser Frage muss ich auf die morphologischen Veränderungen, die er auf den einzelnen Nährböden erfährt, näher eingehen. Auf Agar ändert sich seine Form gewöhnlich in der Weise, dass er kürzer und gedrungener erscheint, wie in den Ausstrichpräparaten, die von den erkrankten Gewebspartieen hergestellt waren. Im Laufe der ersten drei Tage färben sich die meisten Bacillen der Agarcultur noch gleichmässig und nur in einzelnen bemerkt man zwei an den Enden oder ein in der Mitte des Bacillenkörpers befindliches Kügelchen, das sich lebhafter tingirt, wie der übrige Theil des Stäbchens. Später nimmt die Zahl der Kügelchen-haltigen Stäbchen zu. Mit Beginn der dritten Woche treten ausserdem in den Culturen riesige

Hantel- und Keulenformen, sowie stark segmentirte sehr lange Stäbchen auf, Degenerationsformen, welche lebhaft an Diphtheriebacillen erinnern. Etwas anderes ist das Bild, das Ausstrichpräparate von Gelatineculturen bieten. In diesen erscheinen die Bacillen schlanker und länger wie vom Agar. Am dritten Tage färben sie sich meist gleichmässig; von nun ab tritt aber eine mächtige Veränderung in der Vertheilung des Plasmas auf, die am 6. oder 7. Tage ihren Höhepunkt erreicht. An zu dieser Zeit hergestellten, mit wässerigem Methylenblau gefärbten Deckglaspräparaten kann man häufig in einem Gesichtsfelde alle Uebergänge, wie sie Ernst[1] in seiner Arbeit schildert, beobachten. Man findet hier Bacillen, welche durch die zahllosen feinsten über ihren ganzen Leib vertheilten dunkelblau gefärbten Plasmakörnchen wie bestäubt erscheinen, Bacillen, in denen sich das Plasma bereits zu mehreren kleinen Kügelchen vereinigt hat und endlich solche, in denen sich eine einzelne, den Bacillus an Dicke übertreffende Plasmakugel befindet. Ausserdem fanden sich immer einzelne Bacillen, deren gesammter Leib sich ebenso tingirte wie die Plasmakugeln. Die Ernst'sche Doppelfärbung liess sich ohne Schwierigkeit ausführen. Wandte ich statt des wässerigen Methylenblaus das Löffler'sche an und liess dieses kalt 5 bis 7 Minuten auf die Deckglaspräparate einwirken, dann färbten sich die Plasmakügelchen deutlich roth, der Bakterienleib dagegen hellblau, und statt der dunkelblaugefärbten Bacillen, welche in den mit wässerigem Methylenblau behandelten Präparaten aufgefallen waren, stellten sich hier roth gefärbte ein. Dagegen vermochte ich niemals Gebilde zu bemerken, die ich mit Sicherheit als Sporen hätte ansprechen können. Um jedoch festzustellen, ob das verschiedene Verhalten des Protoplasmas von irgend welchem Einfluss auf die Widerstandsfähigkeit unseres Bacillus sei, schwemmte ich eine 48 Stunden alte Agarcultur, wo die gleichmässig sich färbende Bacillenform und eine 6 Tage alte Gelatinecultur, wo die gekörnten Stäbchen vorherrschten, mit wenig sterilem Wasser auf. Diese Aufschwemmungen verstrich ich theils auf sterilen Deckgläschen, theils imprägnirte ich damit sterile Seidenfäden und sterilen Staub. An den im Exsiccator gehaltenen Deckgläschen war bereits nach 5 Tagen alles Leben erloschen. Bedeutend länger hielten sich die Bacillen dagegen an den Seidenfäden und im Staub; hier vermochte ich in einem Falle noch nach 10 Wochen entwickelungsfähige Keime nachzuweisen; 11 Wochen nach dem Eintrocknen waren auch diese abgestorben. Ferner prüfte ich die Einwirkung verschieden hoher Temperaturen auf die an Deckgläschen angetrockneten Bacillen. Ich fand dabei, dass bereits eine Hitze von 60° C., wenn man derselben zwei Stunden lang die Deck-

[1] *Diese Zeitschrift*, Bd. IV, S. 25 und Bd. V, S. 427.

gläschen aussetzte, genügte, um alle angetrockneten Bacillen zu vernichten, und dass schon Temperaturen von 50° bis 55° nach zwei Stunden eine merkbare Verlangsamung des Wachsthums veranlassten. Da sich bei diesen Versuchen zwischen den vom Agar und der Gelatine stammenden Culturen ein wesentlicher Unterschied nicht ergab, glaube ich, dass die eigenthümliche Vertheilung des Plasmas, sowie sein eigenartiges färberisches Verhalten in keiner Beziehung zur grösseren oder geringeren Widerstandskraft der einzelnen Bacillen stehen.

Züchtete ich den Bacillus unter Wasserstoff in Blücher'schen Schalen oder in Bouillon in Nikiforoff'schen Röhrchen, so trat allerdings auch Wachsthum ein, doch war dasselbe bedeutend kümmerlicher wie bei Luftzutritt. Dementsprechend konnte man bei Vertheilung der Keime in hochgeschichteten Nährböden eine kräftige Entwickelung derselben in den oberflächlichen Partieen beobachten, während die nach dem Boden des Reagensröhrchens zu gerathenen Keime nur zu kleinen kaum sichtbaren Colonieen heranwuchsen.

Thierversuche.

Für meine Vermuthung, dass der vorher geschilderte Bacillus den Tod der Maus veranlasst habe, suchte ich durch den Thierversuch den Beweis zu erbringen. Zu diesem Zwecke brachte ich drei Mäusen kleine Stückchen von den verkästen Lungentheilen in eine an der Schwanzwurzel angelegte Hauttasche. Diese Thiere blieben jedoch gesund. Es trat bei ihnen schnelle Verheilung der gesetzten Wunde und allmähliche Resorption der verimpften Organstücke ein. Ebenso resultatlos verliefen zunächst subcutane Impfungen mit Bouilloncculturen. Erst als ich das Infectionsverfahren etwas änderte, galang es mir, positive Erfolge zu erzielen. Um mir eine möglichst bakterienhaltige Flüssigkeit herzustellen, schwemmte ich zwei 48 Stunden alte, auf schrägem Glycerinagar gezüchtete Culturen mit 1 ccm einer ebenfalls 48 Stunden alten Bouilloncultur auf. Brachte ich von diesem Infectionsmaterial je 0·2 bis 0·4 ccm grauen Mäusen subcutan bei, dann bildete sich an der Impfstelle meist ein beträchtlicher Abscess, in dessen zähem gelben Eiter unser Bacillus sich in Mengen theils frei, theils in Zellen eingeschlossen vorfand. Gewöhnlich ging der Process in Heilung über, indem sich nach ungefähr acht Tagen die Haut über dem Abscess abzustossen begann und die entstandene Wunde unter Vernarbung ausheilte. Zuweilen jedoch konnte es zur Allgemeininfection, der die Thiere in 5 bis 8 Tagen erlagen, kommen. In diesen Fällen fanden sich meist die der Impfstelle nahegelegenen Muskeln mit in die Eiterung gezogen, die benachbarten Lymphdrüsen entweder von Knötchen durchsetzt oder auch frei, regelmässig aber die Nieren sowie die Lunge durchsetzt von zahlreichen Knötchen verschiedener Grösse. Niemals ergriffen habe ich hier die Leber gefunden, und nur selten liess sich die Knötchenbildung in der geschwollenen Milz nachweisen. Ihrem Aussehen nach erinnerten die kleinen, weissen, rundlichen Herde der Nieren, welche sich scharf gegen das nicht ergriffene Gewebe abgrenzten, an multiple Abscesse. In den Lungen dagegen näherten

sie sich makroskopisch auffallend wirklichen Tuberkeln, denn die jungen Knötchen hatten die eigenthümlich glasige Beschaffenheit der Miliartuberkel, während die grösseren Herde alle Stadien des käsigen Zerfalls zeigten. Was die Consistenz der Heerde betrifft, so lassen sich die älteren aus weisslichen bröckeligen Massen zusammengesetzten leicht trennen, bedeutend fester und schwer zerreisslich ist das Gewebe der glasigen Knoten.

Weit infectiöser für Mäuse erwies sich mein Bacillus bei intraperitonealer Injection. Bei diesem Infectionsmodus genügten 0·1 bis 0·2 ccm der oben geschilderten Aufschwemmung, um fast ausnahmslos eine jede Maus zu tödten. In der Regel erlagen die Thiere nach 3 bis 5 Tagen der Impfung. Machte ich die Section, dann fand ich den peritonealen Ueberzug der Bauchdecken und Nieren bedeckt mit kleinen Knötchen. Auch die Serosa des Darms war regelmässig durchsetzt von den Neubildungen. Häufig war es zur Verwachsung einzelner Darmschlingen gekommen. Kleine bis stecknadelkopfgrosse Herde liessen sich meist auch in beiden Nieren nachweisen. Seltener ergriffen wurde die Lunge und stets frei bis auf einen Fall waren Milz und Leber. Dehnte sich der Krankheitsverlauf länger aus, dann konnten sich weit hochgradigere Veränderungen wie die vorher geschilderten einstellen. Als Beispiel hierfür will ich den Sectionsbefund einer Maus geben, die ich am 30./III. 93 mit 0·1 ccm der bereits mehrfach erwähnten Bakterienaufschwemmung intraperitoneal geimpft hatte. Dieselbe erlag am 20./IV. früh der Infection. Bei der sofort vorgenommenen Section stiess ich gleich nach der Durchtrennung der Oberhaut auf pseudotuberculöse Veränderungen, denn die Musculatur der Bauchdecken war von zahlreichen weisslichen Knoten durchsetzt, von denen einer sogar Verwachsungen mit der Oberhaut eingegangen war. Die Grösse der verschiedenen Knoten schwankte zwischen der eines Hirsekerns und einer Erbse. Die Umgrenzung war bei den kleineren eine ziemlich scharf runde, bei den grösseren dagegen unregelmässig. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich, dass die eben beschriebenen Knoten auch nach innen zu gewuchert und theilweise schwer lösliche Verbindungen mit dem Darm eingegangen waren. Ihren Ausgang hatten sie vom Peritoneum genommen. Ausserdem bestanden noch ausgedehnte Verwachsungen der einzelnen Darmschlingen untereinander, so dass dieselben ein völlig unentwirrbares Convolut bildeten. Die rechte Niere war fest mit der Leber verwachsen und zum grössten Theil in eine bröckelige käsige Masse verwandelt. In der linken Niere, der Leber und stark geschwollenen Milz bemerkte man mehrere Herde. Frei von Knötchenbildung erwiesen sich Lunge und Herz. — Zwischen diesen beiden gegebenen Typen schwankt das Bild des Sectionsbefundes nach intraperitonealer Injection.

Immer tödtlich wirkt bei Mäusen die intrathoracale Injection geringster Mengen der im Vorhergehenden näher bezeichneten Culturaufschwemmung. Der Sectionsbefund, den man erhält, ist fast immer derselbe. Die Lungen sind stark entzündet. Die Pleura pulmonalis ist dicht bedeckt von Schwarten, welche aus ineinander übergehenden Knötchen bestehen. Schwarten der gleichen Beschaffenheit liegen der Pleura costalis und dem Pericard auf. Gleichzeitig besteht ein bedeutender blutig seröser Erguss in die Pleurahöhle und den Herzbeutel. Leber und Milz sind meist geschwollen, doch frei von Knötchen, die Nieren unverändert. Die Zeit, in der die Thiere nach der

intrathoracalen Injection eingehen, schwankt zwischen 24 Stunden und 4 Tagen.

Nachdem es mir gelungen war, auf dem Wege der Impfung an grauen Hausmäusen Gewebeveränderungen zu erzielen, wie ich sie bei der das Culturmaterial liefernden Maus gefunden hatte, war mein Bestreben darauf gerichtet, auch auf dem natürlichen Infectionswege, das heisst durch Inhalation oder Verfütterung bei Mäusen die nämlichen Organerkrankungen zu erzeugen. Um ihnen den Krankheitserreger durch die Athmungsorgane zuzuführen, schwemmte ich zehn auf schrägem Agar gewachsene 48 Stunden alte Culturen mit 450 grm sterilen Wassers auf, und zerstäubte diese Flüssigkeit mittels Sprays in einem kleinen Kasten, in den ich die Mäuse gebracht hatte. So lange ich mich auf ein Ein- oder zweimaliges Inhalirenlassen beschränkte, wollte es mir bei diesem Verfahren nicht gelingen, eine Infection zu erzeugen. Erst nachdem ich die Mäuse 5 Tage hintereinander dreiviertel Stunden lang von der zerstäubten Aufschwemmung athmen liess, vermochte ich sie von der Lunge aus zu inficiren. Auf eine Versuchsreihe will ich hier näher eingehen. Fünf graue Hausmäuse, eine weisse Maus und eine Feldmaus liess ich am 17./IV., 18./IV., 19./IV., 20./IV., 21./IV. 93 in der angegebenen Weise inhaliren. Von diesen Versuchsthieren ging eine graue Hausmaus bereits am 23./IV. ein. Ihre Lungen fanden sich durchsetzt von vereinzelten hanfkorngrossen, glasig durchscheinenden Knötchen. Die Umgebung der Herde war stark entzündet, die übrigen Organe normal. Die zweite graue Hausmaus erlag am 25./IV. der Infection. Der Sectionsbefund wie vorstehender. Am 30./IV. ging die dritte graue Hausmaus ein, deren Lunge ausserordentlich zahlreiche Knoten verschiedener Grösse in allen Stadien der Verkäsung enthielt. Auch hier waren die übrigen Organe nicht verändert. Am 10./V. starb die vierte graue Maus. Die Lunge derselben enthielt drei grosse verkäste Herde, von denen einer Verwachsungen mit dem Herzmuskel eingegangen war. Es bestand gleichzeitig ein starker Erguss in die Pleurahöhle, ausserdem Stauungsleber und Stauungsmilz. Die letzte graue Maus ging am 13./V. ein, ohne dass sich eine Todesursache nachweisen liess. Da mir die weisse Maus und die Feldmaus noch vollkommen munter erschienen, liess ich diese beiden wiederum am 13./V., 14./V., 15./V. inhaliren. Am 30./V. ging darauf die weisse Maus ein. In ihrer rechten Lunge fand sich ein grosser verkäster Knoten, ausserdem in der rechten Pleurahöhle ein abgekapselter eiteriger Erguss. Am Leben blieb die Feldmaus. Aehnliche Versuchsreihen habe ich zahlreiche, fast stets mit gleichem Erfolge angestellt. Nur muss ich noch als selteneren Sectionsbefund gleichzeitige Knötchenbildung in den Nieren, Vereiterung der grossen Halsdrüsen und durch die Bacillen bedingte Entzündung der Nasenschleimhaut erwähnen. Aus den verschiedenen Versuchsreihen ergab sich, dass graue Hausmäuse sich bei fünf- bis sechsmaliger Inhalation bis auf 20 Procent ungefähr tödtlich inficirten und dieser Infection in 6 bis 30 Tagen erlagen. Weniger empfänglich erwiesen sich schon weisse Mäuse. Feldmäuse, von denen mir nur drei zur Verfügung standen, schienen gegen Inhalation völlig unempfindlich zu sein. Dagegen erlagen die letzteren sämmtlich der intrathoracalen Impfung. Krankheitsdauer und Krankheitsbild waren wie bei den grauen Hausmäusen. Um mich der Infection, wie sie wahrscheinlich in der Natur vor sich geht, wo der Krankheitserreger mit

dem Staube eingeathmet wird, noch mehr zu nähern, schwemmte ich fünf auf schrägem Agar gezüchtete, 48 Stunden alte Culturen mit $1^{c.m}$ sterilen Wassers auf. Mit dieser Aufschwemmung inficirte ich 10^{ccm} feinsten Staubes, trocknete ihn 3 bis 4 Stunden bei 37^0 C., verrieb ihn darauf wieder möglichst gleichmässig und füllte ihn in ein kleines mit doppelt durchbohrten Korken geschlossenes Pulvergläschen. Durch die beiden Korköffnungen führte ich zwei rechtwinkelig gebogene Glasröhrchen. Der Schenkel des einen Röhrchens reichte bis nahe an die Oberfläche des Staubes, während der eingeführte Schenkel des zweiten Röhrchens dicht am Kork abschnitt. Den freien Schenkel des ersten Röhrchens verband ich mit einem Gummigebläse und führte den äusseren Schenkel des zweiten Röhrchens durch eine kleine Oeffnung in das Kistchen, worin ich die Mäuse während der Inhalation hielt. Der durch das Gebläse erzeugte Luftstrom wirbelte in dem Pulvergläschen den Staub auf, belud sich mit ihm und führte ihn den Mäusen in sehr feiner Vertheilung zu. Wie auch früher, liess ich die Mäuse 5 bis 6 Tage hintereinander $^3/_4$ Stunden über inhaliren. Die Resultate, welche ich bei dieser Versuchsanordnung erzielte, stimmten mit den vorigen fast völlig überein, jedoch genügten jetzt zuweilen schon 2 bis 3 Inhalationen, um Mäuse 3 bis 4 Tage nach Beginn des Versuches unter Bildung glasiger Knötchen in den Lungen zu tödten. Dann wich der Sectionsbefund insofern etwas von den früheren ab, als sich häufig neben den Knötchen lobuläre Pneumonieen fanden. Auch in diesen pneumonisch infiltrirten Partieen konnte ich meinen Bacillus öfter, jedoch nur in vereinzelten Exemplaren nachweisen.

Ausser diesen künstlichen Infectionen sei noch einer spontanen gedacht. Von einem Cursisten war eine Maus mit tetanushaltiger Erde geimpft worden. Das Thier ging nach der gewöhnlichen Zeit an typischem Tetanus zu Grunde. Bei der Section fiel eine Vereiterung des rechten Kniegelenkes auf, und liess sich sowohl im Ausstrichpräparat als auch durch Cultur mein Bacillus im Eiter nachweisen. Da diese Maus in einem Glase gehalten worden war, das kurz vorher eine eingegangene Inhalationsmaus bewohnte, so kann, trotz der Angabe des Dieners, dass das Glas vor der neuen Benutzung sorgfältig gereinigt wäre, ein Zweifel über die Herkunft des Eitererregers kaum bestehen.

Resultatlos fielen alle Versuche, Mäuse vom Darmtractus zu inficiren, aus.

Gleich negativ verliefen Impfungen, Inhalations- und Fütterungsversuche an Meerschweinchen und Kaninchen.

Eine Katze, die ich intrathoracal mit $1 \cdot 0^{ccm}$ einer Culturaufschwemmung impfte, wovon $0 \cdot 1^{ccm}$ Mäuse bei intraperitonealer Injection mit Sicherheit nach 3 Tagen tödtete, blieb vollkommen munter. Als sie vier Wochen nach dem Infectionsversuche getödtet wurde, fanden sich keinerlei auf denselben zu beziehende Veränderungen.

Dasselbe gilt von einem jungen, mit $1 \cdot 5^{ccm}$ einer für Mäuse sehr giftigen Aufschwemmung intrathoracal inficirten Hunde.

Bei einer mit $0 \cdot 5^{ccm}$ Aufschwemmung von fünf schrägen Agarculturen intrathoracal geimpften und nach 14 Tagen eingegangenen Taube vermochte ich Organveränderungen, die auf die Infection zurückzuführen waren, nicht festzustellen.

Den Rest derselben Aufschwemmung, womit die Taube geimpft worden war, er betrug 1·0 ccm, hatte ein Huhn in die Brusthöhle injicirt erhalten. Als dasselbe nach 6 Wochen getödtet wurde, fanden sich irgend welche Organveränderungen nicht vor. Zwei Controlmäuse, denen je ein Tropfen der für Huhn und Taube verwandten Infectionsflüssigkeit intrathoracal beigebracht worden war, gingen bereits am nächsten Tage ein. Der Sectionsbefund war der typische.

Die bisher aufgeführten Versuche, in denen sich mein Bacillus nur für Mäuse pathogen erwies, während alle übrigen für Laboratoriumsversuche gewöhnlich benutzten Thiere sich ihm gegenüber immun erwiesen, unterscheidet ihn, glaube ich, zur Genüge von allen übrigen in der Einleitung aufgeführten Erregern pseudotuberculöser Organerkrankungen und kann ich mir darum wohl eine ausführlichere Differentialdiagnose ersparen. Mit Bezug auf seine speciell für Mäuse ausgesprochene Pathogenität möchte ich ihn Bacillus pseudotuberculosis murium nennen.

Ohne Schwierigkeit hatte sich unser Bacillus in Ausstrichpräparaten, die von dem erkrankten Gewebe hergestellt waren, mit den gebräuchlichen Anilinfarben sichtbar machen lassen. Ich hatte daher angenommen, dass er auch im Schnitt sich nach einer der üblichen Färbemethoden würde tingiren lassen. Doch ich täuschte mich, denn keine der bisher bekannt gegebenen Methoden lieferte brauchbare Resultate. Nun konnte ich in Ausstrichpräparaten, mochten dieselben von Reinculturen oder erkrankten Gewebetheilen angefertigt sein, und Schnitten bei Anwendung der üblichen Gram'schen Methode immer einzelne der Bacillen gut färben, andere erschienen schwach gefärbt, der grösste Theil jedoch ungefärbt. Dieses verschiedene Verhalten der Bacillen liess sich entweder durch die Annahme erklären, dass sie bei der Behandlung mit Alkohol grösstentheils ihren Farbstoff wieder fahren liessen, oder durch die Voraussetzung, dass die Tinctionskraft des Anilinwassergentianavioletts eine zu geringe sei. Bedeutend bessere Präparate erhielt ich schon, wenn ich vor Beginn der Gram'schen Färbung Beizen auf die Präparate einwirken liess, ein Erfolg, der für meine zweite Annahme zu sprechen schien. Ich suchte daher das Färbevermögen des Anilinwassergentianavioletts zu erhöhen und es gelang mir schliesslich durch folgendes Verfahren eine sehr gute Bakterienfärbung im Schnitt zu erzielen. Ich mischte gesättigtes, frisch filtrirtes Anilinwasser, absoluten Alkohol und 5 procent. Carbolsäure zu gleichen Theilen miteinander. Der wasserklaren Mischung setzte ich Gentianaviolett in Substanz im Ueberschuss zu. Dadurch erhielt ich eine klare, dunkelviolette, ausserordentlich stark tingirende, sehr haltbare Farblösung. Von dieser fertigen Farblösung setzte ich tropfenweise einem mit destillirtem Wasser gefüllten Uhrschälchen so lange zu, bis sich ein schillerndes Häutchen zu bilden begann. Es genügen in der Regel 15 bis 20 Tropfen. In dieses Uhrschälchen brachte ich die Schnitte für 10 bis 15 Minuten.

Darauf folgte kurzes Abspülen mit destillirtem Wasser. Aus dem Wasser kamen sie für eine Minute in Jodjodkaliumlösung, aus der Jodjodkaliumlösung zur Entwässerung und Entfärbung in absoluten Alkohol. Darauf folgte Xylol und Einbetten in Canadabalsam. Aeusserlich unterscheiden sich die so behandelten Schnitte durch einen leicht bläulichen Farbenton von den nach der gebräuchlichen Gram'schen Methode behandelten. Denselben durch übermässig langes Einwirken des Alkohols entfernen zu wollen, gelingt meist nicht und schädigt die Bakterienfärbung. Bringt man einen solchen Schnitt unter das Mikroskop, dann erscheinen die Bakterien tiefblau, die Kerne schwach braunroth gefärbt, das übrige Gewebe dagegen farblos. Die zarte restirende Kernfärbung stört durchaus nicht, ist vielmehr sehr angenehm, da sie ein Vor- bezw. Nachfärben der Schnitte unnöthig macht. Niederschläge treten nur sehr selten ein. Deckglaspräparate behandelte ich in der Weise, dass ich sie entweder 10 Minuten in der verdünnten kalten, oder eine Minute in der mässig erwärmten Lösung hielt, mit destillirtem Wasser abspülte, für eine Minute in Jodjodkaliumlösung brachte und hierauf die Farbe mit absolutem Alkohol ausspülte. Mein Verfahren probte ich noch an einer Reihe anderer Bakterien. Ich brauche wohl kaum zu bemerken, dass sich die bereits mit der üblichen Gram'schen Methode färbbaren Bakterien nach der von mir angegebenen Modification äusserst schnell und kräftig tingirten. Es gelang mir jedoch, auch die Bacillen des malignen Oedems, sowie die Rauschbrandbacillen, die bisher zu den nach Gram nicht färbbaren Bakterien gerechnet worden waren, mit meiner Farblösung in 15 bis 20 Minuten so zu tingiren, dass sie nach der Jodbehandlung durch den absoluten Alkohol nicht angegriffen wurden, sondern sich als tief dunkelblaue Stäbchen vom entfärbten Grunde abhoben. Uebrigens vermochte ich die Erreger des Rauschbrandes und des malignen Oedems auch mittels des einfachen Gram'schen Verfahrens zu tingiren, nur musste ich die Präparate in der Anilinwassergentianaviolettlösung 20 bis 24 Stunden bei einer Temperatur von 37° C. halten. Es sind demnach Rauschbrand, sowie malignes Oedem von der Liste derjenigen pathogenen Organismen, die die Gram'sche Färbung nicht annehmen, zu streichen. Dagegen vermochten dem Alkohol keinen Widerstand zu leisten, auch wenn sie nach meiner Modification gefärbt waren:

der Typhusbacillus,
der Rotzbacillus,
der Schweineseuchebacillus,
der Bacillus der Friedeberger Fleischvergiftung,
der Choleravibrio,
der Elbvibrio,
der Gonococcus,
die Recurrensspirillen.

Näher prüfte ich ferner das Verhalten der Tuberkelbacillen im tuberculösen Sputum zu meiner Farblösung. Zu diesem Zwecke bedeckte ich die wie üblich angefertigten Deckglaspräparate mit einigen Tropfen der unverdünnten Farblösung, erhitzte das Deckgläschen $^1/_2$ bis 1 Minute über der Flamme bis Dämpfe aufstiegen, spülte mit destillirtem Wasser ab, brachte sie für 1 bis 2 Minuten in Jodjodkaliumlösung und entfärbte in absolutem Alkohol. In so behandelten Präparaten lagen die Tuberkelbacillen als dunkelblau gefärbte Stäbchen auf hellem Grunde. Auch in dieser Färbung erwiesen sie sich säurefest, denn kurzes Eintauchen in 5 procent. Schwefelsäure ertrugen sie ohne Schaden.[1]

Nach der kurzen Abschweifung will ich auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen übergehen, die sich in den Lungen der Inhalationsmäuse zeigten. Bei ca. 120facher Vergrösserung hoben sich die jüngeren Knötchen als lebhaft tingirte rundliche Gebilde mit ziemlich scharfer Begrenzung gegen ihre blassere Umgebung ab. In den Knötchen konnte man noch die Anordnung der völlig erfüllten Alveolen und der verdickten Septen erkennen. Eine Kapsel konnte ich nicht bemerken. Etwas anders gestaltet sich das Bild der älteren Herde. Hier nimmt die Mitte des Knotens die Farbe nicht mehr so lebhaft auf wie die Randzone. Ausserdem fallen dunkelblau gefärbte, unregelmässig begrenzte Häufchen auf, welche die Knoten bald in grösserer, bald in kleinerer Zahl durchsetzen. In den ältesten Knoten färbten sich die mittleren Partieen meist gar nicht mehr, während die äusseren sich noch lebhaft tingiren konnten. Von ihrer Umgebung waren diese Herde zuweilen durch eine bindegewebige Kapsel getrennt. Wandte man die starke Vergrösserung an, dann fand man die Alveolen der jüngeren Knötchen erfüllt von mehrkernigen Zellen und von Bacillen, letztere zum grössten Theil von den Zellen aufgenommen. Am Rande sah man die Bacillen nach allen Seiten innerhalb der verdickten Septen sich weiter ausbreiten und von den Septen in noch nicht erkrankte Alveolen eindringen. Meist fand man auch diese Bacillen in mehrkernige Zellen eingeschlossen. Fast immer frei zeigten sich die Bronchien und nur zuweilen traf man auf einen, der bei meist völlig intactem Epithel mit bacillenführenden Zellen ausgestopft war. Hauptsächlich betheiligt bei dem ganzen Process schienen lymphoide Zellelemente zu sein. Im Innern der älteren Knötchen machte sich bereits ein Zerfall der Zellen bemerkbar, als deren Ueberreste man zahlreiche, gut färbbare Kerntrümmer fand. Die Septen begannen einzuschmelzen und in diesem

[1] Leider ist diese für Tuberkelbacillen angegebene Färbung keine specifische, da sich eine ganze Reihe anderer nach Gram färbbarer Bakterien gleichfalls säurefest zeigten.

zerfallenden Gewebe lag unser Bacillus meist frei zu kleinen unregelmässig gestalteten Haufen vereinigt, die sich schon bei schwacher Vergrösserung erkennen liessen. Im Centrum der ältesten Herde war der Zerfall ein vollkommener geworden. Nur einzelne gut tingirte Bacillenhäufchen durchsetzten hier die käsigen farblosen Massen. Am Rande dagegen waren die Contouren der Alveolen und Septen oft noch deutlich erhalten. Aehnlich wie vorstehend gestaltet sich das Bild, wenn es nach subcutaner oder intraperitonealer Infection zur Knotenbildung in den Lungen kommt. Allerdings tritt meist nicht ein Zerfall der Knoten ein, da die Thiere bereits vorher eingehen.

In Schnitten durch die Lungen intrathoracal geimpfter Mäuse lösen sich die pleuritischen Auflagerungen in ausserordentlich grosse Mengen von theils freien, theils bereits in Zellen eingeschlossenen Bacillen auf. Stets vermag man sie in diesen Schnitten auch innerhalb der Lunge nachzuweisen, wo man sie zu mehreren in grosse einkernige Pigment- oder kleinere mehrkernige Zellen eingeschlossen innerhalb der Septen findet. Zur Herdbildung im Lungenparenchym kommt es selten.

In den Nieren dringen die Krankheitserreger längs dem die Harncanälchen trennenden Gewebe vor. Es kommt zu lebhafter Zelleinwanderung in dasselbe und schliesslich zum Zerfall. In diesen werden auch die Harncanälchen nach Verlust ihres Epithels, sowie die Glomeruli hineingezogen. Zu bemerken ist, dass die Bacillen vom Zwischengewebe auch in die Harncanälchen eindringen, dem Verlauf derselben folgen und sich in ihnen zu ungeheueren Mengen vermehren können.

Kommt es, was äusserst selten geschieht, zur Knotenbildung in der Milz, dann scheinen die Bacillen zunächst im Zwischengewebe Fuss zu fassen. Von hier aus dringen sie in das Parenchym des Organs ein und bringen dasselbe zum allmählichen Zerfall.

Die Leber habe ich nur einmal, und zwar in dem auf S. 91 näher beschriebenen Fall, ergriffen gefunden. Hier breiteten sich die Bacillen gleichfalls längs dem Zwischengewebe aus.

Auffallend war in allen Präparaten eine lebhafte Phagocytose und ein häufiges Eindringen der Bacillen in die Kerne der Zellen. Riesenzellen habe ich nie beobachtet.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel I u. II.)

Nr. I. Rechts im Photogramm Theil eines frischen Lungenknötchens, links normales Lungengewebe. Färbung nach der modificirten Gram'schen Methode. Vergrösserung 100fach.

Nr. II. Aelteres Knötchen aus der Lunge. Die in der Mitte des Gesichtsfeldes bemerkbaren dunklen Stellen bestehen aus Bakterienanhäufungen. Färbung: Modificirte Gram'sche Methode. Vergrösserung 100fach.

Nr. III. Stelle aus dem Knötchen in Nr. I bei 500facher Vergrösserung. Färbung nach der modificirten Gram'schen Methode.

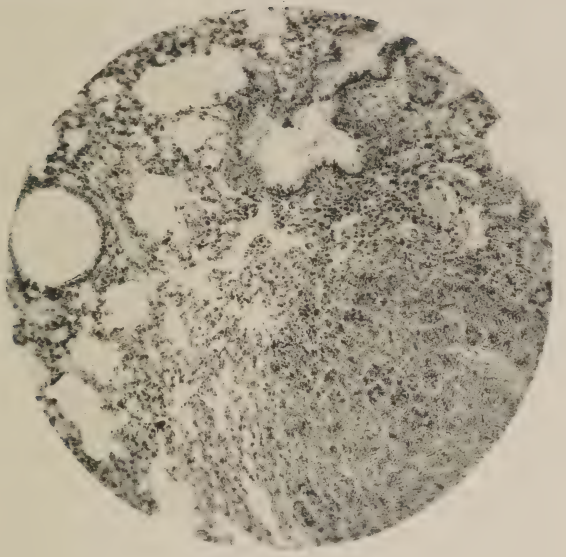
Nr. IV. Bakterienherde aus Nr. II bei 500facher Vergrösserung. Färbung: Modificirte Gram'sche Methode.

Nr. V. Ausstrichpräparat von einem Lungenknötchen. Färbung durch wässerige Fuchsinlösung. Vergrösserung 1000fach.

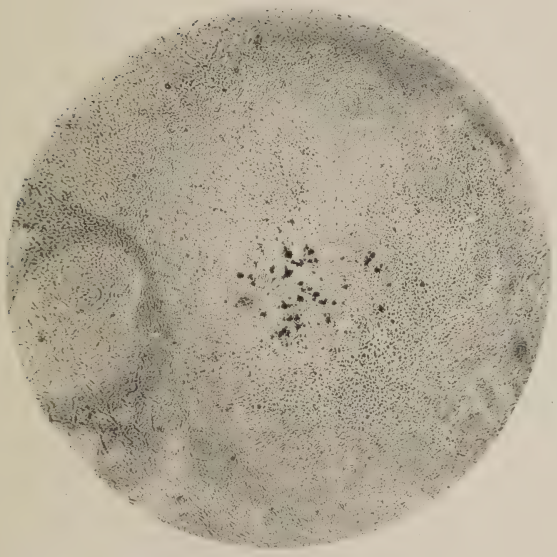
Nr. VI. Deckglaspräparat von einer vier Wochen alten Agarcultur. In der Mitte des Präparates zahlreiche Involutionsformen. Färbung durch wässerige Fuchsinlösung. Vergrösserung 1000fach.

Hr. Professor Dr. Dunbar in Hamburg hatte die grosse Güte, die Photogramme für mich aufzunehmen, und erlaube ich mir, an dieser Stelle ihm für die erwiesene Freundlichkeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

1.



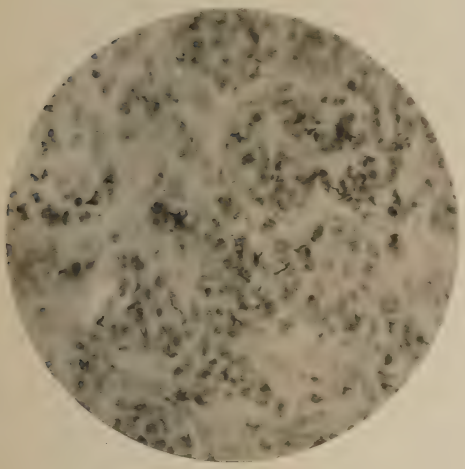
2.



Prof. Dr Dunbar, Hamburg phot. Photogravure v. R. Paulussen, Wien.

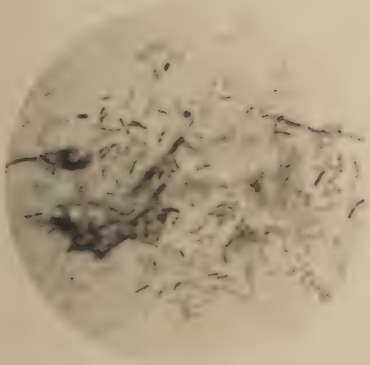
Verlag von VEIT & Comp. Leipzig.

3

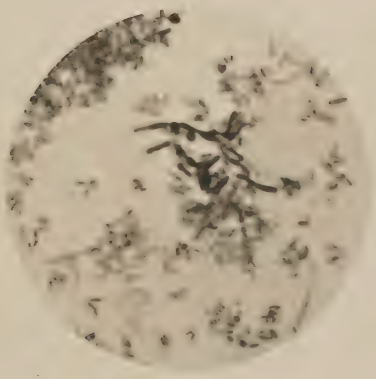


4

5



6



Verlag: Veit & Comp. Leipzig.

LIBRARY
13 MAY. 1925

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber Lungentuberculose und bei ihr vorkommende Mischinfectionen.[1]

Von

Dr. **Carl Spengler.**

(Hierzu Taf. III.)

Bakteriologische Arbeiten aus dem Institut für Infectionskrankheiten ergaben mit Arbeiten aus anderen Instituten (siehe Litteraturverzeichniss), dass die Lungentuberculose sich sehr häufig mit anderen Infectionskrankheiten combinirt, die sowohl auf den Beginn, wie den Verlauf der Phthise bestimmend einwirken können.

Meine Studien über Mischinfection stellte ich nach der Vorschrift R. Koch's in der Weise an, dass ich bakteriologische Untersuchungen des Sputums Phthisischer durch bakteriologische und anatomische des Leichenmaterials ergänzte und durch Zusammenstellung und vergleichende Betrachtung mit dem klinischen Verlauf der Krankheit Einsicht in die verschiedenen Krankheitstypen der Phthise zu gewinnen suchte.

Die bekannte, vordem ganz unerklärliche klinische Vielgestaltigkeit der Phthise wird auf diesem Wege der Forschung verständlich. Aus dem Verständniss für das Wesen der Krankheit zieht die Prophylaxe ihren Nutzen und resultiren feste therapeutische Indicationen.

[1] Eingegangen am 1. Juni 1894.

1. Sputumuntersuchung.

Die Sputa werden Morgens — nur in Ausnahmefällen Abends — nach Reinigung des Mundes in eine sterile Doppelschale gespuckt und sofort untersucht.

Nach Pfeiffer mit verdünntem Carbolfuchsin gefärbte Trockenpräparate dienen zur Orientirung über die vorliegende Mischinfection. Kennt man den Kranken, von dem das Sputum stammt, nicht genau, so muss es in der von Kitasato (5) angegebenen Weise bei Anwesenheit zahlreicher Bakterien gewaschen werden, um eine irrthümliche Beurtheilung des Falles zu vermeiden. Wie sich nämlich dem Sputum im Kehlkopf oder, was häufiger ist, im Rachen Bakterien hinzugesellen, die mit der Lungenerkrankung nichts zu thun haben, kann aus der Cultur, die von ungewaschenem Sputum stammt, und aus Trockenpräparaten geschlossen, fälschlicherweise eine Mischinfection angenommen werden.

Dem Nachweis der eventuell im Sputum vorkommenden Secundärbakterien folgt derjenige der Tuberkelbacillen (abgekürzt T.B.). Hierbei wurde stets der Ziehl-Neelsen'schen Methode der Vorzug gegeben. Das in zarter Weise mit einer Platinöse auf einem Deckglase ausgebreitete Sputumpartikel wird lufttrocken einige Male kurz durch die Flamme gezogen und mit alkoholischer Carbolfuchsinlösung (auch Ziehl'sche Carbolfuchsinlösung genannt) in, wenn nöthig, wenigen Minuten unter gelinder Erwärmung gefärbt, mit 15 procentiger Salpetersäure entfärbt. Tropfenweise zugesetzter 60procentiger Alkohol entfernt Säure und Farbe; die Contrastfärbung erreicht man durch Zusatz des Löffler'schen Methylenblaus zu dem auf dem Deckglas befindlichen Alkoholrest, welchen man entzündet, damit das Methylenblau sich rasch auf dem Deckglas vertheile und in innige Berührung mit ihm trete. Kurz darauf wird mit destillirtem Wasser abgespült, das Präparat zwischen Fliesspapier und dann in der Flamme getrocknet, in Canadabalsam untersucht.

Auf den Nachweis von T.B. muss grosse Sorgfalt verwendet werden.

Können in der angegebenen Weise auch durch mehrere Trockenpräparate T.B. nicht nachgewiesen werden, so ist das Sputum zu sedimentiren. Manche Phthisiker expectoriren ihr T.B.-haltiges Sputum zu ungewöhnlicher, nicht leicht feststellbarer Zeit des Tages. Ist das Sputum sehr copiös, wie bei Influenza- und Pseudoinfluenzacomplicationen, so reichen die bekannten Sedimentirmethoden von Biedert, Katel u. s. w. bei der Verarbeitung der Tagesportionen nicht wohl aus. Für solche Fälle empfehle ich, das Sputum durch Pankreatin zu verdauen und so zu sedimentiren.

Nach Alkalisirung der ganzen, in 24 Stunden erhältlichen Sputummenge setze ich eine Glycerin-Pankreatinlösung oder Pankreatinpulver derselben zu und überlasse sie 12 bis 24 Stunden der Verdauung im Brütschrank.

Zellarme, fibrin- und mucinreiche Sputa liefern ein sehr kleines, mühelos ganz zu untersuchendes Sediment; bei den tuberculösen, zellreichen Sputen finden sich im Sediment alle unverdauten Zellkerne neben den Bakterien, der unverdaute Rückstand des tuberculösen Sputums ist deshalb immer ziemlich massig. Solche Sputa enthalten meist reichlich T.B., brauchen nicht sedimentirt zu werden.

Die Verdauungsmethode ist sehr bequem und giebt bei den fibrinreichen Sputis gute Resultate. Eine längere als 48-stündige Einwirkung des Pankreatin scheint selbst die T.B. anzugreifen und muss deshalb vermieden werden. Mit der Bakterienfärbung verbindet man die Inspection des Sputums, ob es rein eitrig, zäh, schleimig, blutig etc. ist.

Den zweiten Theil der Sputumuntersuchung bildet der culturelle Nachweis der im Sputum hauptsächlich vertretenen Bakterienarten. Das zur Untersuchung zu benutzende Sputum muss aus der Lunge stammen. Um dessen sicher zu sein, wird nach Koch-Kitasato [5] und Pfeiffer [8] der Kern eines Sputumballens gewählt. Man gewinnt ihn, indem man mit zwei sterilen Platinösen das Sputum auseinanderreisst. Das aus der Mitte herausgehobene Sputumpartikel wird nun nach Pfeiffer in etwa 1 ccm steriler Bouillon aufgelöst, von der Aufschwemmung je eine Oese auf Agar und Blut-Agar verimpft.

Nach Koch-Kitasato wählt man — es ist das bei vorhandener Bronchitis stets angezeigt — einen geeigneten Sputumtheil in mehreren Schalen sterilisirten Wassers aus und zertheilt ein Sputumflöckchen auf der Agarfläche. Sind nachgewiesener Massen viele Bakterien auch im gewaschenen Sputum, so zerreibt man eine ausgewaschene Sputumflocke in wenig Bouillon und verimpft dann die Verdünnung.

Im Allgemeinen kann die Pfeiffer'sche Methode als die einfachere den Vorzug beanspruchen, unter bereits angedeuteten Umständen darf das Waschen des Sputums aber nicht umgangen werden.

Im Laufe der Untersuchungen hat es sich als nothwendig herausgestellt, ausnahmslos auch Blut-Agar zu verwenden, da die Pfeifferschen Influenza- und Pseudoinfluenza-Bacillen (der Kürze halber I.B. und Ps.I.B.) eine hervorragende Rolle in der Aetiologie der Phthise spielen. Im weiteren gestaltet sich die bakteriologische Untersuchung folgendermassen.

Nach 16 bis 24 Stunden werden die Agar- und Blut-Agar-Culturen unter dem Suchermikroskop durchmustert, die verschieden aussehenden

Colonieen abgestochen, in Trockenpräparaten untersucht und auf Agar und Blut-Agar weitergeimpft, um Reinculturen zu gewinnen. In erster Linie ist zur Weiterzüchtung die am reichlichsten vertretene Bakterienart zu berücksichtigen.

In zweifelhaften Fällen wurden die gefundenen Bakterien auf alle ihre biologischen Merkmale hin untersucht und Thierversuche angestellt.

2. Untersuchung des Obductionsmaterials.

Von dem Gewebssaft der in den verschiedensten Lungenpartieen mit sterilen Messern angelegten Schnittflächen und vom Bronchialinhalt wurden in der oben angegebenen Weise Trockenpräparate und je nach dem Bakteriengehalt mit oder ohne Verdünnung Culturen angelegt, ferner entsprechende Lungentheile zur Härtung in absoluten Alkohol gelegt. Aus dem Alkohol kamen sie in Alkoholäther und Celloidin. In der Celloidineinbettung wurden sie mit dem Mikrotom geschnitten und nach den verschiedensten Methoden gefärbt. Es ist wichtig, die Sectionen möglichst bald nach dem Tode vorzunehmen, um der Entwickelung von Fäulnissbakterien zuvorzukommen. Selbstverständlich hat diese Vorschrift besonders für den Sommer Geltung.

Die Ziehl-Neelsen'sche Färbung auf T.B. gibt sehr gute Resultate, wenn die Säureeinwirkung und die Contrastfärbung je nach der Dicke der Schnitte richtig geleitet wird.

Bei der Färbung der Bakterien der Mischinfection thun verdünnte Ziehl'sche und Methylenblaulösung gute Dienste. Bei den dunklen Farben besteht der Nachtheil, dass die dunkel gefärbten Kokken in nekrotischem und schiefrig indurirtem Gewebe bei etwas dickeren Schnitten schwer zu erkennen sind.

Unter Umständen bessere Bilder als die Ziehl'sche Methode giebt die Kühne'sche mit Lithioncarmin und Krystallviolett. Die 10-proc. wässerige Krystallviolettlösung wird jedesmal frisch aus einer gesättigten alkoholischen bereitet, sodass eine Verunreinigung der Schnitte durch Bakterienvegetationen der Farblösung ausgeschlossen ist. Die wässerigen, lange stehenden Lösungen bieten diesen Schutz vor Verunreinigung nicht.

Ganz besonders empfehlenswerth ist die Kühne'sche Methode für Fälle, wo es sich darum handelt, in frischen zellreichen Pneumonieen eine Bakterien-Aussaat schön und augenfällig darzustellen. Auch die Gram'sche und Weigert'sche Methode bietet manchen Vortheil.

Uncomplicirte tuberculöse Phthisen.

Der Besprechung der Mischinfectionen sollen einige Fälle uncomplicirter Lungentuberculosen vorangestellt werden, die als acute oder subacute Phthisen — meist dem Bilde der sogenannten floriden Phthisen entsprechend — verlaufen und eine solche Aehnlichkeit mit gewissen Fällen von Mischinfection darbieten, dass klinisch eine Unterscheidung nur in wenigen Fällen möglich sein dürfte, aber geboten erscheint, weil durch die rechtzeitige Diagnose und specifische Therapie dem bösartigen Verlauf der Krankheit allein Einhalt geboten werden kann, wenn auch in vielen Fällen neben der Lungentuberculose bereits eine multiple oder allgemeine Dissemination des tuberculösen Giftes besteht.

In diesen Fällen enthält das Sputum T.B. meist in grossen Massen, aber keine Secundärbakterien in gewaschenen, in der Regel auch nicht in ungewaschenen Sputumtheilen. Im Falle das spärliche Sputum verschluckt wird, müssen die Kranken systematisch zur Expectoration erzogen werden. Vielfach fehlt hier aber auch jedes Sputum.

Fall 1.

Emma H., 18 Jahre alt, den 24./V. 1893 aufgenommen, Nr. 116.

Anamnese: Heredität unsicher. Vor zwei Jahren war Patientin chlorotisch. Im Februar dieses Jahres begann ein trockener Husten, von April ab Fieber. Schon im Februar fühlte sich die Kranke matt und unfähig, zu arbeiten.

Status. Relative Dämpfung vorn über beiden Oberlappen, hinten beiderseits von oben bis unten etwas abgeschwächter Percussionston. Im Bereich der Dämpfung Bronchialathmen, sonst ist das Athmungsgeräusch überall scharf vericulär und rauh.

Ueber beiden Spitzen Knattern.

Patientin hat Nachtschweisse und Durchfälle.

Das Sputum ist spärlich, eiterig, schleimig, etwas schaumig. Es enthält T. B. G.[1] 10.

Im gewaschenen Sputum, den Trockenpräparaten nach, keine Secundärbakterien, im ungewaschenen wenige Streptokokken.

Patientin fiebert hoch. Die Curve ist ganz unregelmässig. Das eine Mal stellte sie eine hohe Continua dar. Dann bewegte sich die Temperatur in mittleren Lagen und zeigt häufig den Typus inversus, zum Schluss, als die Nachtschweisse profus wurden, remittirte sie auch unter die Norm.

Die fortlaufenden Sputumuntersuchungen ergaben nachfolgendes Resultat:

31./V. Sputum ist grüngelb, schleimig-eitrig, zäh, aber nicht am Glase klebend. T. B. G. 10. Die Tuberkelbacillen liegen in Bündeln. Agar und Blut-Agarausstriche steril.

---

[1] G. abgekürzt für Gaffky's Scala.

17./VI. Das Sputum ist mehr eiterig.

Agar und Blut-Agarausstriche nach Pfeiffer und Kitasato steril.

1./VII. Aus ungewaschenem Sputum sind wenig Streptokokkencolonieen auf Agar und Blut-Agar gewachsen. Die Bouilloncultur zeigt einen krümeligen Bodensatz, die Bouillon ist klar, ruft bei Kaninchen eine intensive erysipelatöse Röthung am Ohr und Fieber hervor. Die weiteren Untersuchungen hatten stets dasselbe Resultat, meist blieben die Ausstriche steril.

Es lag eine reine Tuberculose vor. Die wenigen sich zeitweise auf Agar und Blut-Agar entwickelnden Streptokokkencolonieen deuteten nicht auf eine active Betheiligung dieser Bakterienart an dem Krankheitsprocess. Wäre dies der Fall gewesen, so würden Streptokokken in Reincultur oder doch in grossen Mengen gezüchtet worden sein.

Unter zunehmendem Kräfteverfall und umsichgreifender Zerstörung besonders in den Oberlappen der Lunge erfolgte am 6./VIII. 93 der Tod.

Obductionsbefund: Miliartuberculose, die vermuthlich von den erweichten Bronchialdrüsen oder vom Ductus thoracicus ausging.

Einbruchstelle nicht gefunden.

Abgemagerte Leiche. Beide Lungenspitzen mit der Brustwand verwachsen. Die linke Lunge ist auf der Oberfläche grau und dunkel blaugrau gefleckt; sie fühlt sich durchweg derb an, am wenigsten im Unterlappen. Der Oberlappen ist ganz durchsetzt mit erweichten tuberculösen Knoten der verschiedensten Grösse. Keine bedeutenden Höhlenbildungen. Im Unterlappen zahlreiche kleinere, graue Knötchen.

Rechte Lunge. Im Oberlappen verschiedene grosse Höhlen mit schmierig-eiterigen Massen erfüllt. Der Mittel- und Unterlappen zeigt dieselbe Beschaffenheit wie der linke Oberlappen. Die Bronchialdrüsen sind stark vergrössert und nekrotisch. Hier darf der älteste Sitz der Erkrankung angenommen werden. Luftröhren- und Kehlkopfschleimhaut blauroth. Rechts neben dem Kehldeckel ein 50pfennigstückgrosses tuberculöses Geschwür.

Die Milz zeigt zahlreiche tuberculöse Knötchen von Hirsekorngrösse.

Die Nieren weisen kleine und kleinste tuberculöse Knötchen auf. Die Rindensubstanz ist verbreitert, trübe. Der Darm hat in der Coecalgegend zahlreiche tuberculöse Ulcerationen mit sinuösem Grund und zerfetzten Rändern. Die Mesenterialdrüsen zum Theil verkäst. Die Leber ist hellgelb, die Centren der Läppchen sind hervorstechend roth, um die rothen Stellen zieht sich eine hellgelbe Zone.

Schnittuntersuchungen.

In Schnitten aus Lungentheilen der Oberlappen zeigt sich kein normales Lungengewebe.

In noch alveoläre Structur zeigenden Randparthieen sind die Alveolen vielfach auch entfernt von T. B.-Ansiedelungen mit einem feinen Fibrinnetz ausgegossen.

Anderenorts liegen zahlreiche desquammirte Alveolarepithelien und sind atypische Epithelwucherungen zu sehen, wie man sie sonst nur bei Epithelialgeschwülsten antrifft.

In keinem Lungenschnitt, durch keine Methode sind Streptokokken oder Staphylokokken nachzuweisen.

Die nach Ziehl gefärbten Schnitte bieten ein wechselndes Aussehen. In den geschlossenen Tuberkeln sind die T. B. ziemlich spärlich vertreten, während die central defecten so massenhaft zu dicken Zöpfen zusammengeballte und so verfilzte T. B. führen, dass letzere als Einzelexemplare gar nicht zu erkennen sind. Man gewinnt den Eindruck, die üppige Entwickelung der Bacillen in den offenen Höhlchen rühren von dem freien Sauerstoffzutritt und der Beseitigung der mechanischen Entwickelungshemmung her.

In den nekrotischen Bronchialdrüsen waren wenig T. B. anzutreffen, aber weit gediehener Kernzerfall.

Epikrise: Mischinfectionen bei localisirter Lungentuberculose können ganz ähnliche klinische Bilder darbieten. Eine Eigenheit der uncomplicirten Tuberculosen, welche man aber durchaus nicht immer gewahrt sieht, ist die Unregelmässigkeit der Temperaturcurve mit dem zeitweise wiederkehrenden Typus inversus. Das septische Fieber zeigt regelmässigere Exacerbationen und Remissionen.

Der praktische Werth der Differentialdiagnose war damals, als Patientin in's Institut kam, kein grosser mehr, da auch durch eine specifische Behandlung bei dieser Ausdehnung der Tuberculose und der Entkräftung der Kranken nichts mehr zu erreichen war. Im Februar, als Patientin zu hüsteln begann und zweifellos bereits fieberte, deshalb arbeitsunfähig wurde, hätte die Therapie spätestens einsetzen sollen.

Fall 2.

Andreas K., 44 Jahre alt, den 8./VI. 1892 in das Institut aufgenommen. Nr. 241.

Anamnese: Vor 8 Jahren fing Patient an kurzathmig zu werden. Es stellten sich Husten und Auswurf ein. Seit einem Jahre ist Patient heiser, vor zwei Jahren hatte er Hämoptoe.

Status: Ueber beiden Oberlappen vorn und hinten Dämpfung, vorn rechts oben mit Tympanie.

In demselben Bezirke Bronchialathmen, über den Unterlappen scharfes Vesiculärathmen. Im Bereich der Dämpfung klingende und knatternde mittel- und grossblasige Rhonchi. Links und rechts, hinten und unten crepitirende Rhonchi. Dilatation des rechten Ventrikels.

Das Sputum ist copiös eiterig, enthält T. B. G. 10. Keine Secundärbakterien.

Das Fieber ist remittirend, mittelhoch.

Diagnose: Tuberculose der Lungen ohne Mischinfection. Kehlkopftuberculose.

Nach dreiwöchentlichem Aufenthalt des Patienten im Institut tritt Exitus ein.

Obductionsbefund: Die rechte Lungenspitze ist verlöthet. Im Oberlappen befindet sich eine faustgrosse Caverne mit käsigem Inhalt. Im unteren Theil des Ober- und im oberen des Mittellappens zahlreiche, bis bohnengrosse Knoten. Im linken Unterlappen eine kinderfaustgrosse, mit eiteriger Schmiere erfüllte Caverne, daneben kleinere Höhlen. Zwischen den Höhlen findet sich überall respirirendes, lufthaltiges Lungengewebe.

In allen Lungenpartheien rechts und links schieferige Indurationen. Chordae vocales ulcerirt. Die Ulcerationen sind schmierig belegt. In der rechten Niere ein hirsekorngrosser käsiger Knoten. Die Leber ist ausgedehnt cirrhotisch, von kleinsten Tuberkeln durchsetzt, die Milz ebenfalls. Die Coecalschleimhaut ulcerirt, die Ulcera durchsetzen die ganze Schleimhaut bis zur Serosa, welch' letztere injicirt erscheint und zart adhärent ist. Auf der Nasenschleimhaut mehrere tuberculöse Ulcera.

Der Caverneneiter enthält durchwegs massenhaft T. B. Keine Streptokokken oder Staphylokokken. Keine Culturen angelegt.

Schnittuntersuchungen.

In allen Theilen der Lungen finden sich theils grössere und kleinere tuberculöse Herde, theils frische miliare Knötchen in grossen Mengen, ferner Höhlenbildungen verschiedener Grösse.

Die grösseren käsigen Herde enthalten meist wenig T. B., während kleinere, jüngere Tuberkel und die Wandung der Cavernen sie massenhaft beherbergen. Streptokokken konnten nirgends nachgewiesen werden.

In der Milz sind ziemlich reichlich Tuberkel vorhanden mit vielen Riesenzellen und wenig T. B. In der Leber derselbe Befund.

Die Einbruchstelle der T. B. in die Circulation konnte nicht festgestellt werden.

Epikrise: Der vorliegende Fall war intra vitam nicht als Miliartuberculose zu erkennen, er verlief unter dem Bilde einer subacuten Phthise. Das Fieber hielt sich meist in engen Grenzen und musste — nach Ausschluss einer Mischinfection — als rein tuberculöses aufgefasst werden.

Der Fall findet hier zum Vergleich mit Mischinfectionen seinen richtigen Platz, weil er zeigt, wie man sich in der Beurtheilung uncomplicirter fieberhafter Tuberculosen irren kann, wenn man sie nach dem Maassstab der Mischinfectionen bemisst, die bei gleich schweren physikalischen Symptomen und höherem Fieber eine weit bessere Prognose geben, wenn sie eine circumscripte Tuberculose compliciren. Da sich die Tuberculose meist hinter den hervortretenden physikalischen Symptomen der Mischinfection verbirgt, kann nur die bakteriologische Sputumuntersuchung entscheiden, was auf Kosten der Secundärinfection und was auf die des Grundleidens kommt und durch das Ausschliessen der Mischinfection die Schwere der Krankheit uns schätzen lassen.

Fall 3.

K. H., 31 Jahre alt, aufgenommen den 12. Mai 1892. Nr. 228.

Anamnese: Keine tuberculöse Heredität vorhanden. Vor zwei Jahren erkrankte Patient an Husten. Vergangenen Winter hatte er sehr viel Auswurf, einmal Hämoptöe, von Zeit zu Zeit stellte sich Heiserkeit ein.

Status: Relative Dämpfung rechts vorn bis fünfte, links bis dritte Rippe, hinten rechts bis Angulus, links bis Spina scapulae. Im Bereich der Dämpfung Bronchialathmen, klingende Rhonchi und Knattern beiderseits, hinten über den Unterlappen viel feuchte Rhonchi.

Sputum copiös eiterig. T. B. G. 7.

Streptokokken im ungewaschenen Sputum, im gewaschenen keine.

Laryngoskopischer Befund: Stimmbänder unbeweglich, infiltrirt und ulcerirt. Infiltration des Mesoaryums.

Patient fiebert, das Fieber hält sich in mittleren Höhen und ist remittirend.

Diagnose: Acute Phthise mit Kehlkopftuberculose.

Bis zu dem am 27./VII. erfolgenden Exitus traten in den Dämpfungsbezirken vielfach tympanitische Zonen und deutliche Cavernenbildungen auf. Die Rhonchi verbreiten sich über beide Lungen. Umsichgreifen der Ulcerationen im Kehlkopf.

Obductionsbefund: Beide Lungen sind vollkommen verwachsen, von splenisirtem Aussehen. Der rechte Oberlappen ist in eine grosse Höhle umgewandelt. Der rechte Unterlappen zeigt in den untersten Parthieen noch etwas Luftgehalt.

Die linke Lunge ist mässig schiefrig indurirt, mit unzähligen Tuberkelknötchen und kleinen Cavernen durchsetzt.

Die Chordae vocales verae et falsae ausgedehnt ulcerirt. Bis 10pfennigstückgrosse Geschwüre vom Kehlkopf nach der Bifurcation hin.

Auf der Milzoberfläche, der unteren Zwerchfellfläche, auf der vorderen Magenwand perlsuchtähnliche Knötchen von Linsen- und Erbsengrösse. Einzelne Knötchen finden sich auch eingebettet in den filzigen Auflagerungen zwischen Magen und Zwerchfell. Letzteres ist mit der Leber verwachsen, in und zwischen den Adhäsionen trifft man dieselben Knötchen. Nieren, Milz, Leber zeigen auf dem Querschnitt makroskopisch keine tuberculösen Veränderungen. Auf der Magenschleimhaut hämorrhagische Erosionen. Im Coecum ziemlich zahlreiche tuberculöse Ulcera.

Schnittuntersuchungen.

Die erwähnten firomähnlichen Knötchen, welche zum Theil lang gestielt sind, bestehen hauptsächlich aus zellarmem Bindegewebe. Stellenweise erblickt man überhaupt keine zelligen Elemente, sondern es zieht sich bloss faseriges Bindegewebe in langen Zügen von einem Pol des Knötchens zum andern. In einem ganz kleinen Gebiet wiegen zellige Elemente vor: epitheloide und Riesenzellen; die Randbezirke führen Spindelzellen, die ganz allmählich in das beschriebene Fasergewebe übergehen. Zwischen Riesen- und Epitheloidzellen treten da und dort, besonders gegen die fibröse Kapsel des Knötchens hin, T. B. auf. Diese Knötchen stellen genetisch dieselben Gebilde vor, wie die Corpora aryzoidea der Gelenke.

In Lungenschnitten erkennt man zwischen den zahlreich vorhandenen Tuberkeln viel fibröses Gewebe, T. B. sind durchweg selten. Die Gefässwände erscheinen verdickt, in verschiedenen Gefässlumina T. B. Nirgends weder im Gewebe selbst, noch in den Cavernen und deren Wandungen Streptokokken.

Epikrise: Der Anamnese nach complicirte diese Tuberculose seit ihres Bestehens keine Mischinfection. Ihr Verlauf war ein gleichmässig progredienter. Die Lungentuberculose breitete sich — dem Alter der tuberculösen Veränderungen nach zu urtheilen — von oben nach unten aus. Ob die Hämoptoë vergangenen Winter der Ausbreitung der Tuberculose auf dem Luftwege Vorschub geleistet, ist schwer zu ermitteln, doch ist es möglich; ebenso unsicher sind die Anhaltspunkte für die zeitliche Bildung der perl-

suchtähnlichen Knötchen auf dem Peritoneum. Nicht bloss in diesen Gebilden, sondern auch überall in der Lunge zeigte sich eine grosse Neigung zur Bindegewebsbildung und Abschliessung der Tuberkel. Die Temperaturen hielten sich, wie das bei solchen Phthisen die Regel bildet, in engen Grenzen. Weder der physikalische Befund noch die Temperaturcurve erlaubten es, eine Mischinfection auszuschliessen, lediglich der Sputumbefund sprach gegen eine active Betheiligung von Secundärbakterien.

Fall 4.

W. A., 30 Jahre alt, den 15./XII. 1893, in Behandlung genommen.

Anamnese: Am 30./VII. 1893 Hömoptoë. Den Sommer über klimatische Curen ohne Erfolg. Anfangs Winter consultirte mich Patient. Ich stellte eine acute Phthise ohne Mischinfection fest. Das Sputum war zäh, grüngelb, enthielt T. B. G. 7. Keine Secundärbakterien.

Vom 27./XII. ab in Daros.

Status: Ueber der linken Lunge abgeschwächter Percussionston. Das Athmungsgeräusch ist hier durchwegs zu scharf, selten hört man deutliche Rauhigkeiten. Ueber der rechten Spitze ist das Exspirium verlängert und verschärft. Keine Rhonchi.

Patient fiebert. Die abendlichen Temperatursteigerungen betragen 38 bis 39°. Die Morgenremissionen schwankten zwischen 37 und 38°.

Sputumbefund: T. B. G. 7 bis 10. Agar- und Blut-Agar steril. Kein Eiweiss, kein Zucker im Urin.

Patient macht einen nervösen Eindruck; Appetit sehr schlecht. Vom November bis Mitte März ändert sich der Fiebertypus gar nicht; ein einziges Mal beobachtete ich eine Morgentemperatur von 36·8°.

Am 11./III. hatte Patient eine Hämoptoë. Der Sputumbefund derselbe geblieben.

Vom 20./III. ab sank die Temperatur und hielt sich nun längere Zeit zwischen 37 und 38°, ohne dass sich Patient wesentlich erholte, trotzdem das Fieber ihn kaum belästigte.

Epikrise: Dieser Fall stellt eine subacut verlaufende, sogenannte floride Phthise vor, eine Krankheitsform, von der wir wissen, dass sie ohne Complication, unter geringen physikalischen Symptomen, oft mit vorübergehenden Besserungen einen ungünstigen Ausgang nimmt, falls nicht rechtzeitig die specifische Behandlung eingreift, welche oft in wenigen Wochen das Fieber beseitigt.

Des geringen physikalischen Befundes, des mässigen und weil reintuberculösen erträglichen Fiebers wegen, werden diese Fälle in den Frühstadien meist prognostisch zu günstig beurtheilt. Einer Mischinfection gegenüber, die als Complication einer Tuberculose ganz geringer Ausdehnung das schwerste Krankheitsbild vortäuschen kann, erscheinen sie allerdings als geringfügige Erkrankungen. Sie sind es aber thatsächlich niemals, da ein rein hectisches Fieber ausnahmslos eine weit verbreitete Tuberculose zur Grundlage hat, über deren Umfang wie hier auch, die physikalische Untersuchung keinen genügenden Aufschluss giebt.

Fall 5.

Herr Oi, 40 Jahre alt, seit fünf Jahren lungenkrank; Patient stammt aus gesunder Familie, war nie krank, bis er in einer lothringischen Garnison eine von einem Phthisiker eben verlassene undesinficirte Wohnung beziehen musste. Von da ab besteht Hüsteln ohne Auswurf, später stellte sich Auswurf ein. Hauptsächlich mit Creosotinjectionen behandelt. Seit Ende November in Davos.

Status: Kräftig gebauter Mann mit breitem Thorax; etwas objective Dyspnoe vorhanden.

Die linke obere Brusthälfte betheiligt sich weniger an der Athmung als die rechte. Percussionston über dem linken Oberlappen etwas abgeschwächt. Nach Husten knatternde Rhonchi, ohne Husten scharfes rauhes Vesicobronchialathmen. Ueber dem Unterlappen scharfes Vesiculärathmen.

Ueber der rechten Lungenspitze In- und Exspirium verschärft und verlängert. Ueber dem Mittel- und Unterlappen reines Vesiculärathmen. Herztöne rein. Im Urin kein Eiweiss, kein Zucker. Temperatur subfebril.

Das Sputum ist gelbgrün, eiterig zäh, troken. T. B. G. 4. Auf Agar und Blut-Agar nur wenige Colonieen von Staphylokokken.

Aus dem gewaschenen Sputum konnten keine Staphylokokken gezüchtet werden.

Epikrise. Da leichte Temperatursteigerungen täglich sich einstellten, und eine Mischinfection auszuschliessen war, durfte eine Lungentuberculose angenommen werden, die weit über den physikalisch als krank zu bezeichnenden Theil des linken Oberlappens hinausgehen musste. Die Infection hatte sich wahrscheinlich auch in den Lungenparthieen bereits festgesetzt, wo physikalisch nur leichte Abweichungen vom normalen Vesiculärathmen zu hören waren.

Alle Versuche, die Temperatur dauernd auf die normale Höhe zu bringen, misslangen, bis Tuberculininjectionen gemacht wurden, welche bestätigten, dass die Tuberculose so ausgedehnt war, wie sie nach dem Sputumbefund und Fieber vermuthet werden konnte, und dass das Fieber tuberculösen Ursprungs war. Nach drei Wochen war es durch Tuberculin beseitigt.

Es ist hier vielleicht der geeignete Ort, auf die bei scheinbar ganz gesunden Menschen häufig vorkommenden leichten Temperatursteigerungen aufmerksam zu machen, die bei gewöhnlichen Messungen im Mund und in der Achselhöhle übersehen, durch Mastdarmmessungen sicher aufgedeckt werden, zwischen 37·4 und 37·9° sich bewegen, für gewöhnlich als individuelle physiologische Schwankungen bezeichnet werden. Sie kommen, einen längeren Ruhezustand vor den Messungen vorausgesetzt, bei Menschen mit geschlossener Lungentuberculose vor, die meist auf Tuberculin excessiv allgemein und local reagieren. Nach erloschener Reactionsfähigkeit und Heilung sind die Temperaturen normal, überschreiten 37·4° nicht mehr wie bei Gesunden, die auf Tuberculin nicht reagiren.

Streptokoken-Mischinfection.

In der Aetiologie der Phthise haben die Streptokokken ihre Bedeutung, die derjenigen der Wundinfection früherer Zeiten an die Seite zu stellen ist, noch bewahrt.

Streptokokken finden sich vielfach neben Staphylokokken in den meisten Sputen Phthisischer, ob letztere fiebern oder nicht, nur mit dem Unterschied, dass sie aus dem Sputum Fiebernder — ausgenommen natürlich die oben erwähnten acutenTuberculosen — wenn nicht jedesmal, so doch meist in Reincultur oder in zahlreichen Colonieen nach der Pfeiffer'schen Methode gezüchtet werden können, während nicht Fiebernde mit seltenen Ausnahmen sie in geringer Zahl aufweisen.

Da diese Bakterienart für das septische Fieber (Cornet) (6) der Phthisiker verantwortlich gemacht wird, welches in einer typischen Curve, — Streptokokkencurve — (Koch-Petruschky) (7) unter Umständen seinen Ausdruck findet, so bedarf die Thatsache einer Erklärung, dass trotz ihres Vorkommens im Sputum bezw. in der Lunge Fieber fehlen kann.

Gemäss nachfolgenden vergleichenden Sputum- und Schnittuntersuchungen ist eine nach der Pfeiffer'schen Methode aus dem Sputum gewonnene Reincultur von Streptokokken der Ausdruck einer Infection des Lungenparenchyms, welche nur dann von keinem oder geringem septischen Fieber gefolgt ist, wenn narbige Lungentheile inficirt sind, was aus der Anamnese und dem physikalischen Befund mit einiger Sicherheit sich ergiebt.

Bei nichtfiebernden Phthisikern, deren Sputum Streptokokken in geringer Menge führt, fehlt die Infection des Lungenparenchyms. Diese Sätze haben ausnahmslos Gültigkeit, wenn Fehlerquellen in der bakteriologischen Untersuchung ausgeschlossen sind.

Mit Rücksicht auf eine specifische antituberculöse Therapie ist es nothwendig, diese beiden Gruppenerkrankungen auseinander zu halten und in active, bei vorhandenem septischem Fieber, und in passive Mischinfectionen einzutheilen, wenn solches fehlt.

Active Streptokokken-Mischinfection.

Fall 6.

Frau M. Sch., 37 Jahre alt, aufgenommen den 14./V. 1893. Nr. 97.

Anamnese: Die Patientin stammt aus tuberculöser Familie. Im Januar dieses Jahres stellten sich Husten und Bruststiche bei ihr ein. Vor drei Wochen hatte sie eine Lungenblutung, bald darauf wurde sie heiser und hatte unter Schlingbeschwerden zu leiden.

Status: Patientin fiebert sehr hoch; Abends erreichen die Temperaturen 39 bis 40°. Die Morgenremissionen gehen zuweilen unter die Norm. Das subjective Befinden der Kranken ist sehr schlecht, sie macht den Eindruck einer Septischen; der Puls ist klein und frequent, unregelmässig, die Zunge trocken, Patientin somnolent.

Von der rechten Spitze bis zur vierten Costa, links bis zur dritten Rippe, hinten von der Spitze bis Angulus scapulae relative Dämpfung.

Vorn rechts, im Bereich des Oberlappens, hinten, so weit die Dämpfung geht, Bronchialathmen.

Links vorn über dem Oberlappen ist das Athmungsgeräusch scharf vesiculär bis vesicobronchial und rauh.

Hinten hört man über beiden Lungen von oben bis unten Knattern, vorn rechts ebenfalls bis zur vierten Rippe. Links vorn oben spärliche knisternde Rhonchi. Im Kehlkopf ausgedehnte Verschwärungen.

Das Sputum ist gelbgrün, eiterig, copiös, enthält T.B. G. 8.

Auf Agar und Blut-Agar Reincultur von Streptokokken.

Die folgenden Sputumuntersuchungen hatten dasselbe Resultat.

In Trockenpräparaten präsentirten sich die Streptokokken meist als Diplokokken, selten waren lange Ketten zu sehen. In allen Theilen des Sputums, im gewaschenen und ungewaschenen unzählige Streptokokken vorhanden. Nach Kitasato und Pfeiffer wurden Reinculturen gezüchtet. Die Mischinfection musste eine ungewöhnliche Ausdehnung haben. Die T.B.-Zahl und ihr büschelartiges Auftreten deuteten auf eine ähnliche In- und Extentität der tuberculösen Infection.

Unter zunehmender Entkräftung verstarb Patientin nach vierwöchentlichem Aufenthalt im Institut am 14./VI. 1893.

Obductionsbefund:

Der Herzbeutel ist mit dem Sternum verwachsen.

Im Pericardialraum flockige gelbe Flüssigkeit.

Das Herz zeigt nichts Abnormes.

Die rechte Lunge ist verwachsen. Im Oberlappen befinden sich zwei grosse Cavernen, von denen die obere mit einem Bronchus communicirt. Beide enthalten eine grünlichgraue Schmiere. Kleinere Höhlen sind auch im Mittellappen, das übrige Lungengewebe ist schieferig indurirt. An zahlreichen Stellen käsige Pfröpfe.

Die linke Lunge ist wenig lufthaltig, die Spitze adhärent mit narbigen Einziehungen. Die Pleura mit Tuberkeln übersät. In der Spitze eine Caverne mit eiteriger Schmiere gefüllt. Im Pleuraraum 150 ccm eiteriger Flüssigkeit. Der Unterlappen zeigt wenige käsige Knoten, ist ödematös. Massenhaft tuberculöse Geschwüre im Kehlkopf und in der Trachea.

In den Nieren vielfach miliare Knötchen, im Nierenbecken geschwulstartige Bildung von Granulationsgewebe. Die Leber ist cyanotisch, atrophirt.

Bakteriologische Untersuchung der Lungen.

Von Lungenquerschnitten und aus dem Bronchialinhalt liessen sich Reinculturen von Streptokokken gewinnen.

In Schnitten sah man das noch eben in seiner Textur erkennbare Lungengewebe übersät mit kleinsten Tuberkeln, die als dunkler gefärbte

Granula bei schwachem Objectiv deutlich hervortreten. Wenige confluirte Tuberkel zeigen centrale Nekrose und bereits Zerfall und beginnende Höhlenbildung.

Zwischen den etwas dunkler blau tingirten jüngeren Tuberkeln liegen verschiedentlich intensiv roth gefärbte Häufchen von derselben oder etwas geringerer Grösse, die aus Tuberkelbacillen Haufen bestehen. Die T.B. liegen so dicht, dass kaum ein Gewebselement zwischendurch sichtbar wird. Nur Andeutungen von Epitheloidzellen lassen sich erkennen. Kernzerfall ist nicht vorhanden.

Inmitten dieser T.B. Conglomerate, in deren nächster und weiterer Umgebung liegen Streptokokken in Menge. In nekrotischen Herden waren keine zu finden, wohl aber überall im tuberculösen Granulationsgewebe, das sich den nekrotischen Parthieen anschliesst. In eben zerfallenen Tuberkeln und in älteren Höhlen kommen sie ganz massenhaft vor, stellenweise ebenso zahlreich als die T.B. (s. Tafel I).

Schiefrig indurirtes Gewebe ist in den vorliegenden Präparaten nirgends zu sehen.

Die zwischen den Tuberkeln freigebliebenen Alveolen sind mit zellig fibrinösem Exsudat erfüllt.

Die Bronchien enthalten Streptokokken, die sowohl von innen in die Schleimhaut, als von der Lunge her in die äussere Wandung Eingang gefunden haben. Auch T.B. lagern um die Bronchien herum.

Epikrise: Der rasche klinische Verlauf des vorliegenden Falles, seine Abweichungen von dem Verlauf der meisten Phthisen werden im Lichte der bakteriologischen Untersuchung verständlich.

Dem anatomischen Befunde nach muss eine Spitzentuberculose schon vor Beginn der Erkrankung im Januar 1893 bestanden haben, denn es fanden sich in beiden Spitzen schieferige Indurationen und derbe Narben, die mit Sicherheit darauf hinweisen.

Von dem alten Herd aus erfolgte im Januar wahrscheinlich eine regionäre Infection, gleichzeitig oder später die Allgemeininfection und wahrscheinlich nochmals vom Blutwege her eine Infection der Lungen.

Die Entscheidung, wann die Mischinfection einsetzte, ist nicht leicht. Die letzte Ausbreitung der Tuberculose und der Mischinfection besonders über dem linken Unterlappen scheint der Verbreitungsweise der T.B. und der Streptokokken nach zu schliessen, sowie mit Rücksicht auf das Alter der hier gefundenen Tuberkel gleichzeitig und unlängst erfolgt zu sein.

An der Schwere des Krankheitsbildes haben sich Tuberkelbacillen und Streptokokken ziemlich gleich betheiligt. Eine Tuberculose dieser Ausdehnung würde auch ohne Mischinfection das Ende herbeiführen, aber nicht unter den schweren Symptomen, welche die septische Infection kennzeichnen. Vor allem war es die Benommenheit der Kranken und die Gestalt der Temperaturcurve, welche dem Krankheitsbild den Charakter eines septischen verliehen.

Die regelmässigen hohen abendlichen Spitzen in der Curve und die immer wiederkehrenden, oft tiefen Morgenremissionen sind reiner Tuberculose nicht eigen. Bei ihr ist die Curve unregelmässiger, zeigt häufig den Typus inversus, Perioden hoher und mittlerer Continua wechseln mit steilem Anstieg der Temperatur und tiefen Remissionen ab.

In den wenigsten Fällen wird man aber bei Mischinfectionen im Stande sein, aus der Temperaturcurve einen Schluss zu ziehen auf den Grad der Betheiligung der beiden Infectionen am Fieber.

Die active Mischinfection wird, wie dieser Fall neben den nachfolgenden zeigt, am sichersten aus der Cultur erkannt, in welcher die Secundärbakterien nach der Pfeiffer'schen Methode cultivirt, in grossen Mengen oder gar in Reincultur erscheinen.

Fall 7.

Frau Th., 39 Jahre alt, den 25./V. 1893 aufgenommen. Nr. 108.

Anamnese: Patientin stammt aus gesunder Familie. Vor zwei Jahren erkrankte sie an Husten mit Auswurf. Bald wurde sie heiser und hatte Nachtschweisse. Mehrfach Hämoptoë.

Status: Links über dem Oberlappen vorn und hinten Dämpfung, rechts vorn von der Spitze bis zur vierten Costa, hinten bis zur Basis ebenfalls. Im Bereich der Dämpfung Bronchialathmen mit mittel- und grossblasigen knatternden, zum Theil auch klingenden Rhonchis. Links oben über der Spitze amphorisches Athmen, Anblasegeräusch, grossblasige klingende Rhonchi.

Patientin fiebert mässig hoch, in remittirendem Typus, hat sehr starke Nachtschweisse.

Sputum enthält T.B. G. 6. Streptokokken in Reincultur.

Unter rasch zunehmender Entkräftung am 22./VI. 93 Exitus.

Obductionsbefund: Die linke Lunge ist verwachsen, die Pleuren verdickt. Im Pleuraraum 100^{ccm} gelblicher mit grauweissen Flocken untermischte Exsudatmassen. Im Oberlappen befindet sich eine faustgrosse, glattwandige Caverne, die mit anderen Cavernen kleineren Calibers offen communicirt. Zwischen dem System von Hohlräumen ist wenig lufthaltiges Lungengewebe mehr vorhanden. Das Balkenwerk zwischen den Höhlen ist derb, schwielig. Die Cavernen enthalten alle eine trübe, graubraune, dickflüssige Masse, in welcher reichlich gelbe Flocken und Flöckchen suspendirt sind. In den übrigen Theilen des Oberlappens und im Mittellappen zahlreiche, erbsen- bis taubeneigrosse käsige Knoten. Rechte Lunge im Bereich des Oberlappens adhärent. Auf der Pleura zerstreute Tuberkel. Im Preuraraum 150^{ccm} gelblich trübe Flüssigkeit. Im Oberlappen mehrere kleinere und eine grössere Höhle. Unter- und Mittellappen von käsigen Knoten durchsetzt, daneben viel schieferig indurirte Parthieen. Wenig lufthaltiges Lungengewebe. Am Epiglottisrand und hinteren linken Stimmbandansatz Ulcera. Milz nichts Besonderes. Amyloid der Nieren. Hochgradige Narbenstenosen im Dickdarm.

Bakteriologische Untersuchungen:

I. des Sputums: Das Sputum der Patientin wurde mehrfach untersucht und dabei gefunden: T.B. G. 1 bis 6. In dem nach Kitasato ausgewaschenen, ausgestrichenen Trockenpräparat nur Streptokokken. Agar-Ausstrich nach Pfeiffer ergiebt wenige Colonieen von Streptokokken. Die fortlaufenden Untersuchungen ergaben später nach Kitasato und Pfeiffer Streptokokken, daneben auf Blutagar eine Stäbchenart, die den Influensabacillen sehr ähnlich sah, aber grösser war.

II. des Bronchialsecretes, des Cavernen- und Lungensaftes: In den Ausstrichpräparaten wenige T.B. und Streptokokken in mässiger Zahl. Im Agarausstrich

1. von einer Cavernenwand: Reincultur von Streptokokken,

2. aus broncho-pneumonischen Herden: Streptokokken und wenig Staphylokokken,

3. aus frisch tuberculös inficirten und normal aussehenden Lungenparthieen: nichts gewachsen.

Schnittuntersuchung der Lunge:

Auf dem Querschnitt einer oberflächlich an der Pleura pulmonalis gelegenen Caverne erkennt man in ihrer innersten fetzigen, nekrotischen Schicht ungeheuer lange Streptokokkenketten und zahlreiche TB. Die nekrotische Schicht wird nach aussen hin zunächst durch tuberculöses Granulationsgewebe, dann durch mehr weniger zellhaltiges Bindegewebe abgeschlossen. Die Pleura pulmonalis ist erheblich verdickt und an dieser Stelle durch dicke Lagen von Fasergewebe vor der Invasion der in der Caverne liegenden Mikroorganismen geschützt.

Schnitte aus einem Grenzgebiet von älter und jünger erkrankten Lungenparthieen zeigen bei schwacher Vergrösserung, dass von normaler Lungentextur nichts mehr vorhanden ist.

Die Bronchien sind grösstentheils ganz oder theilweise obliterirt und in Narbengewebe eingebettet. Das Gewebe ist gefässarm; bis auf wenige Bezirke überwiegt ein wenige Spindelzellen führendes derbes Bindegewebe, in welchem als letzte Reste früherer Tuberkel Nester von Riesenzellen liegen. T.B. oder Streptokokken sind hier nirgends zu finden.

Der Uebergang von diesem Narbengewebe in Epitheloidzellen führendes tuberculöses Granulationsgewebe vollzieht sich ganz allmählich. An der Grenze sind noch keine T.B. zu sehen, erst mit dem Auftreten der ersten Kernschollen erscheinen auch T.B. und Streptokokken in einzelnen Haufen und Zügen. Die nekrotischen Parthieen sind von geringem Umfange, die T.B. sehr spärlich.

Epikrise: Die Schnittuntersuchung bestätigt die Zuverlässigkeit der culturellen Untersuchung des Sputums. Auch der Gehalt des Sputums an T.B. entspricht den Verhältnissen in den Lungen. Die Tuberculose zeigt überall ausgesprochene Tendenz zur Abschliessung, zur Bindegewebsbildung und Heilung. Das vorhandene Fieber konnte nicht von der Tuberculose herrühren, sondern musste durch die im Gewebe sitzenden Streptokokken hervorgerufen sein. Dass es nie sehr hoch war, findet seine Erklärung darin, dass die Streptokokken sich an die Gebiete cirrhotischer Veränderungen und abgeschlossener Cavernen gehalten und gesundes Lungengewebe verschont haben.

Fall 8.

Bertha H., 23 Jahre alt, den 3./V. 1893 aufgenommen. Nr. 78.

Anamnese: Patientin ist das Kind gesunder Eltern. Mit 17 Jahren machte sie Typhus durch. Vor 3 Jahren hatte sie einmal heftige Brststiche; seit Weihnachten bestehen Nachtschweisse, Appetitlosigkeit und Diarrhoe, auch Erbrechen, das hauptsächlich nach dem Essen sich einstellt.

Status: Relative Dämpfung über beiden Lungen, stellenweise hat der Percussionston tympanitischen Beiklang. Ausser hinten im Bereiche des Unterlappens überall Bronchialathmen. In den Spitzen ab und zu Knattern, über beiden Lungen Giemen und Pfeifen.

Patientin fiebert. Die Abendtemperatur erreicht durchschnittlich 39°, die Morgentemperatur 35·5 bis 36°.

In dem selten expectorirten Sputum werden T.B. G. 2, Strepto- und Staphylokokken gefunden. Die diarrhöischen Stühle enthalten auch T.B. Die heftigen Diarrhöeen führen mit dem Fieber raschen Kräfteverfall und den Tod am 21. VII. 1893 herbei.

Obductionsbefund: Abgemagerte Leiche; der Bauch ist tympanitisch aufgetrieben. Im Abdomen finden sich 800 ccm grünlichgelber, getrübter Flüssigkeit.

Die neben dem zusammengerollten Netz hervorquellenden Därme haben sammetartiges Aussehen und sind mit miliaren Knötchen übersät.

Das Herz ist schlaff, atrophisch.

Die linke Lunge total verwachsen, die rechte frei.

Im Pleuraraum 80 ccm seröser Flüssigkeit.

Die ganze linke Lunge ist schlaff infiltrirt, in der Spitze befindet sich eine taubeneigrosse Caverne.

Im Uebrigen ist der ganze Oberlappen dicht mit tuberculösen Knoten durchsetzt. Im Unterlappen sind wenige Knötchen. Die Lunge ist hier blutreich und lufthaltig. Die rechte Lunge zeigt zahlreiche fibrinöse Auflagerungen. Sämmtliche Lappen sind von hirsekorn- bis erbsengrossen Knötchen durchsetzt. Die Leber ist mit dem Zwerchfell verwachsen, an Milz und Nieren nichts Besonderes. Auf der Dünndarmschleimhaut findet man zahlreiche tuberculöse Geschwürchen.

Bacteriologische Untersuchungen.

Im peritonitischen Exsudat keine T.B., aber reichlich Streptokokken, Bacterium coli. Im Caverneninhalt reichlich T.B. und Streptokokken in langen Ketten.

Agarcultur: Strepto- und Staphylokokken.

Cultur aus einer schiefrig indurirten Partie: steril.

Cultur aus einem käsigen Herd auf Agar: Streptokokken.

Schnittuntersuchung:

In vorgeschritten kranken Lungenpartieen sind zahlreiche Tuberkel in faseriges Bindegewebe eingebettet. Die Tuberkel zeigen nirgends Neigung zu Zerfall; sie bestehen aus epitheloiden Zellen, die an den Grenzen in Spindelzellen übergehen. Zwischen diesen machen sich Fasergewebslagen verschiedener Mächtigkeit geltend. Riesenzellen sind massenhaft vorhanden, T.B. sehr spärlich.

Epikrise: Der Beginn der Lungenerkrankung trifft vielleicht zusammen mit den vor 3 Jahren in ziemlicher Heftigkeit aufgetretenen Bruststichen. Dem anatomischen Befunde nach erkrankte der linke Oberlappen zuerst. Die übrigen Lungenpartieen zeigen Veränderungen jüngeren Datums.

Die Gewohnheit der Patientin, das Sputum zu verschlucken, hatte anscheinend lange vor dem 19./V., wo die peritonitischen Beschwerden in acuter Weise auftraten, zur Infection des Bauchfelles geführt. Vom 19./V. datirt die Secundärinfection des Peritoneums durch Streptokokken und Bacterium coli. Dass der Tod auf diese Infection hin nicht rascher erfolgte, kann bei einem durch eine chronische Peritonitis veränderten Bauchfell nicht wundern.

Der histologische Lungenbefund ist ein so aussergewöhnlicher, dass die Frage nach der Ursache nahe liegt. Auffallend an demselben ist die grosse Zahl von Riesenzellen, Spindelzellen und Fasergewebszügen in unmittelbarer Nähe der Epitheloidzelltuberkel, und die geringe Neigung der Tuberkel zu Zerfall. Ich führe diese Neigung zur Spontanheilung nach Bemerkungen von R. Koch über Heilung und Immunisirung zurück auf die gleichzeitig mit der Lungentuberculose vorhandene chronische Bauchfelltuberculose.

Es wäre vielleicht eine vollständige Heilung der Lungen und Bauchfelltuberculose eingetreten, hätte nicht die septische Infection des Bauchfells und der Lungen dem Verlauf eine andere Richtung gegeben.

Fall 9.

Gustav K., 39 Jahre alt, aufgenommen den 2./XII. 1892. Nr. 473.

Anamnese: Die Eltern des Patienten waren tuberculös. Seit 1885 ist Patient magen- und darmleidend, seit 1 Jahr lungenkrank.

Status: Ueber dem linken und rechten Oberlappen Dämpfung des Percussionstons.

Vorn über der rechten Spitze unbestimmtes Athmen und trockene Rhonchi. Dasselbe hinten rechts. Links über dem Oberlappen vorn und hinten Bronchialathmen, spärliches Knattern nach Husten. In der linken mittleren Axillarlinie Knistern. Kein Fieber.

Sputum enthält T.B. G. 4 und Streptokokken. Im Mesoaryum gelbliche Knötchen. Kein Zucker, kein Eiweiss.

Anfang Juni wird Patient heiser. Er klagt über Schmerzen im Kehlkopf, die beim Schlucken besonders hervortreten. Es entwickeln sich tiefe Ulcerationen an der hinteren Larynxwand. Milchsäuretherapie. Vom 16./VI. ab fiebert Patient. Das Fieber hat remittirenden Charakter und hält sich in mittleren Lagen.

Sputumuntersuchung: Das Sputum ist schleimig mit Einsprengung eiteriger Klümpchen. T.B. G. 1. Im gewaschenen und ungewaschenen Sputum Streptokokken. Von den Eiterstreifen wird eine Cultur nach Pfeiffer auf Agar und Blut-Agar angelegt: Wenige Colonieen von Streptokokken. Cultur aus gewaschenem Sputum nach Kitasato: Agarfläche mit Streptokokkencolonieen bedeckt. Durch die Sputumuntersuchung sollte festgestellt werden, ob das seit Mitte Juni bestehende Fieber von einer Streptokokkencomplication in der Lunge, von der Kehlkopferkrankung, oder von beiden herrühre, oder ob eine active Tuberculose vorliege, das Fieber ein rein hectisches sei.

Letzteres war auszuschliessen, weil Sputummenge und Qualität, und die geringe T.B.-Zahl schon länger bestanden und in keinem Verhältniss standen zu der Ausdehnung der physikalisch nachweisbaren Lungenveränderungen. Hiernach musste im Gegentheil eine erhebliche Parthie der Lunge schon geheilt sein.

Die durch Cultur nachgewiesenen Streptokokken waren nicht sehr zahlreich vertreten; im gewaschenen Sputum fanden sich scheinbar mehr als im ungewaschenen. Der Befund musste folgendermaassen gedeutet werden.

Das ungewaschene Sputum wurde in Gestalt eines feinen Flöckchens direct ausgestrichen; der grösseren Concentration des zur Cultur benutzten Materiales entsprach ein reichlicheres Wachsthum von Colonieen. Ausserdem konnte aus dem Untersuchungsergebniss geschlossen werden, dass die Mischinfection in der Lunge und nicht im Kehlkopf sass. Dafür sprach auch der Umstand, dass die mechanische Reinigung der Kehlkopfgeschwüre durch concentrirte Milchsäurelösungen keinen Einfluss auf die Temperatur hatte.

Vor dem 16. Juni hatte Patient kein Fieber, aber bereits Streptokokken im Sputum. Die Mischinfection war zu der Zeit eine passive. Aus nicht zu ermittelnden Gründen wurde sie zu einer activen, von Fieber begleiteten.

Patient endete am 23./VII. 93 durch Suicid.

Obductionsbefund: Die linke Lunge ist vollkommen verwachsen, die rechte im Bereich des Oberlappens. Der rechte Oberlappen ist schiefrig indurirt mit zahlreichen Knoten, die central verkäst, zum Theil verflüssigt sind. Im Unterlappen sind die tuberculösen Herde weniger zahlreich. Das Lungengewebe ist hier weich, lufthaltig. Im linken Oberlappen sind die Verhältnisse gleich wie rechts oben, nur ausgeprägter, weiter vorgeschritten.

In der Spitze findet sich eine wallnussgrosse Caverne mit fetzigen Wandungen und schmierigem Inhalt, daneben noch einige kleinere Höhlen, dazwischen Narbenzüge und schiefrig indurirte Partieen.

Der Unterlappen ist ohne Cavernen, tuberculöse käsige Herde führt er in ziemlicher Anzahl. Eine auf einem Hauptbronchus aufsitzende Bronchialdrüse ist tuberculös nekrotisirt.

Die Chordae vocales und das Mesoaryum zeigen einige gelbliche tuberculöse Knötchen und Geschwüre. Die Herzmuskulatur ist schlaff, blass, die Leber fettig degenerirt. Im Coecum einige tuberculöse Ulcera. An Milz, Nieren nichts Besonderes.

Bakteriologische Untersuchung.

Aus Lungensaft, dem Inhalt der Bronchieen und Cavernen werden nach Verdünnung in Bouillon Agarculturen angelegt. Alle Agarröhrchen enthalten wenige Streptokokkencolonieen.

Schnittuntersuchung der Lungen.

In den indurirten Lungenpartieen ist wenig oder nichts mehr von Lungentextur zu erkennen. Allseitig durch schiefrig indurirtes Gewebe abgeschlossene Tuberkel reihen sich dicht aneinander. Riesen- und Spindelzellen sind häufig, T.B. selten zu sehen, die Streptokokken erscheinen häufiger.

In den Erkrankungsgebieten jüngeren Datums wiegen Tuberkel vor, an denen noch wenig Kernzerfall sichtbar ist; es wiegen hier Epitheloidzellen vor, die eine grosse Neigung zu haben scheinen, in Spindelzellen überzugehen und Fasergewebe zwischen sich aufzunehmen.

Epikrise: Die Sputumuntersuchung gestattet ziemlich sichere Schlüsse auf die Verhältnisse in den Lungen. Wie im Sputum, so waren auch in den Lungen die T.B. selten; die Streptokokken hatten hauptsächlich in

narbigem Gewebe sich eingenistet, deshalb nur wenig Fieber zu erzeugen und sich selbst nur langsam zu entwickeln vermocht; die Culturen enthielten dementsprechend auch nur mässige Mengen von Strptokokkeen.

Fall 10.

Benno M., 40 Jahre alt, aufgenommen den 1./V. 1893. Nr. 104—154.

Anamnese: Patient ist angeblich erst seit 6 Wochen krank. Vor 14 Tagen hatte er eine Hämoptöe. Tuberculose ist in der Familie noch nie beobachtet worden.

Status: Rechts und links von der Spitze bis 2. Costa relative Dämpfung. In diesem Gebiete vesicobronchiales Athmen. Ueber den Supraclaviculargruben beiderseits Knattern, hinten ebenfalls über den Supraspinalgruben.

Der Auswurf ist ziemlich copiös, eitrig schleimig. T.B. G. 4. Streptokokken und Tetragenus. Patient hat unregelmässiges, remittirendes Fieber.

Nach 3wöchentlichem Aufenthalt im Institute war die Temperatur normal. An Körpergewicht hatte Patient nicht zugenommen. Im Mesoaryum zeigte sich ein Ulcus.

Patient wurde auf Wunsch nach Hause entlassen, er kehrte aber bald zurück, da sich sein Zustand plötzlich unter Dyspnoe, Fieber, Nachtschweissen verschlimmert hatte. Nach 4wöchentlichem Krankenlager verstarb er.

Obductionsbefund: Der Thorax der abgemagerten Leiche ist fassförmig. Beide Pleurasäcke enthalten etwa 400 ^{ccm} seröser Flüssigkeit. Links zeigt die Lunge frische, rechts alte, derbe Verwachsungen von mässiger Ausdehnung. Im Ober- und Mittellappen der rechten Lunge trifft man je eine hühnereigrosse Caverne mit glatter Wandung, welche Bröckel führende, halbflüssige Massen enthalten. Neben den Cavernen liegen zahlreiche alte tuberculöse Herde, schiefrige Indurationen und derbe fibröse Stränge. Im Unterlappen finden sich viele peribronchitische und pneumonische tuberculöse Herde. Die ödematöse linke Lunge weist durchwegs tuberculöse Erkrankungen neueren Datums und sehr wenig schiefrige Indurationen auf.

An den Chordae vocales verae et falsae, sowie im Mesoaryum tuberculöse Ulcera.

Im Pericard 50 ^{ccm} serös-fibrinöser Flüssigkeit. Herz sehr gross, schlaff, mit blasser Muskulatur und sehr weiten Ostien.

Das Abdomen enthält ca. 1500 ^{ccm} klarer seröser Flüssigkeit. Auf dem Omentum majus einige hirsekorngrosse Knötchen. Die Milz ist 25 ^{cm} lang, 15 breit und 8 hoch; sie weist mehrere infarctähnliche, käsige Herde, ganz oberflächlich vielfach miliare Knötchen auf. Kein Amyloid. Die cyanotische Leber ist gross und höckerig. In ihr finden sich mehrere circumscripte, zum Theil verkalkte Herde.

Die verbreiterte Rindensubstanz der Nieren sieht trübe und verwaschen aus; die linke Niere trägt zwei infarctähnliche tuberculöse käsige Herde.

Bakteriologische Untersuchungen.

I. des Sputums. Während des ersten Aufenthaltes des Patienten im Institut enthielt das Sputum meist T.B. G. 3—4 und Streptokokken. Auch Influenzabacillen wurden in Ausstrichpräparaten festgestellt, konnten aber

nicht gezüchtet werden. Nach Pfeiffer erhielt man auf Agar und Blut-Agar Streptokokken in Reincultur. Nach dem Wiedereintritt des Patienten enthielt das Sputum T.B. G. 4 und Streptokokken in Reincultur.

II. des Lungensaftes von den verschiedensten Lungenabschnitten und vom Caverneninhalt. Letzterer enthielt T.B. G. 3, erwies sich aber auf Agar als steril, ebenso der Gewebssaft von Lungenpartieen mit nur spärlichen Tuberkeln; während der Gewebssaft infiltrirter Stellen und die käsigen Herde Reincultur von Streptokokken ergaben.

In Bouillon bilden die Streptokokken einen schleimigen Bodensatz.

Schnittuntersuchungen.

In den Schnitten wenig lufthaltiger und luftleerer Lungenpartieen ist wenig oder keine Lungentextur mehr erkennbar. Der grösste Theil repräsentirt faseriges Bindegewebe, zwischendurch erscheinen Zellzüge von Spindelzellen und mehrfach Riesenzellen mit grossem, nekrotischem Centrum ohne T.B. An das Narbengewebe schliesst sich in allmählichen Uebergängen Granulationsgewebe an, das mit zunehmender Tinctionsfähigkeit mehr und mehr T.B. und Streptokokken erkennen lässt. Nekrotische Partieen sind selten und von geringem Umfange. T.B. sind nirgends in grosser Zahl vorhanden.

Epikrise: Der Fall ist bemerkenswerth, weil bei mässiger Ausbreitung der Tuberculose und der Streptokokkeninfection in der Lunge, bei ausgesprochener Heiltendenz der Tuberculose, eine erneute Fieberattaque, die durch Propagation der Streptokokken in's Lungengewebe selbst hervorgerufen sein musste, genügte, den Tod unter hervortretenden Symptomen der Herzschwäche herbeizuführen. Das Herz stellte in der That einen ganz schlaffen Beutel vor, der auch nur mässig gesteigerten Anforderungen an seine Leistungsfähigkeit nicht nachkommen konnte, was die frühzeitig aufgetretenen Transsudate bewiesen.

Die active Betheiligung der Streptokokken-Mischinfection an der fieberhaften Phthise stand schon bei der ersten Aufnahme des Kranken ausser allem Zweifel, denn die Streptokokken wurden nach der Pfeiffer'schen Methode in Reincultur aus dem Sputum gezüchtet, die T.B. waren hingegen immer nur sehr spärlich vertreten; bei der zweiten Aufnahme machte Patient einen ganz septischen Eindruck. Eine Verwechslung zwischen Miliartuberculose und Sepsis oder septischer Intoxication war möglich. Gegen Miliartuberculose sprach der vorher schon festgestellte gutartige Charakter der Tuberculose, ferner der Umstand, dass der physikalische Lungenbefund sich in den unteren Partieen der Lungen gar nicht geändert hatte; auch die Wirkung auf das Herz, das so rasch seine Leistungsfähigkeit einbüsste, hatte das Aussehen einer septischen Infection.

Fall 11.

Wendolin R., 26 Jahre, aufgenommen den 10./VII. 1893. Nr. 171.

Anamnese: Seit $2^1/_2$ Monaten leidet Patient an Durchfällen. Er verlor in dieser Zeit 26 Pfund an Gewicht. Seit 14 Tagen ist Patient heiser, bestehen Husten und Auswurf. Er wurde zu Hause auf Influenza behandelt. Die Laryngitis hielt man für diphtheritischer Natur.

Status: Ueber den Lungenspitzen ganz wenig verminderte Sonorität. Daselbst verschärftes, rauhes In- und verlängertes Exspirium. Ab und zu nach Husten feines Knattern.

Das Sputum ist sehr spärlich, schleimig mit kleinen Eiterbröckeln, die T.B. G. 10 und massenhaft Streptokokken enthalten.

Patient fiebert hoch, das Fieber remittirt sehr selten bis zur Norm.

Laryngoskopischer Befund: Die Stimmbänder sind geröthet, im hinteren Drittel derselben Ulcerationen. Im Mesoaryum ein Ulcus. Die Untersuchung von mit der Curette entfernten Geschwürspartieen ergiebt: Streptokokken und T.B. Am 28./VII. stellte sich eine Endocarditis ein, am 11. IX. ein linksseitiges Empyem, am 29./IX. erlag Patient seinem Leiden.

Obductionsbefund: Im linken Pleuraraum circa 300 ccm eitriger Flüssigkeit, die Streptokokken und T.B. enthält. Die linke Lunge ist eine derbe käsige Masse mit zerstreuten Höhlen.

Die rechte Lunge zeigt zahlreiche tuberculöse Knoten im Ober- und Mittellappen, der Unterlappen ist schlaff hepatisirt von kleinen Knötchen durchsetzt.

Im Larynx finden sich tiefgreifende Ulcera an der Vorderfläche der Hinterwand. Das hintere Stimmbanddrittel beider Chordae ist zerstört. Sequestrirung beider Giessbeckenknorpel.

Bakteriologische Untersuchung der Lungen.

Ausstriche von Cavernen- und Bronchieninhalt auf Agar: Streptokokken. Ausstriche vom Schnittflächensaft älter und jünger erkrankter, sowie normal aussehender Lungenpartieen auf Agar: Streptokokken.

Schnittuntersuchung.

Das luftleere Lungengewebe der Oberlappen ist total der Necrose verfallen. Zellige Elemente sind sehr selten zu sehen. In Resten lebenden Gewebes findet man Streptokokken in kleineren und grösseren Haufen, die nekrotischen Partieen selbst enthalten keine. Die Bronchien sind zum Theil obstruirt, leer oder mit Detritus erfüllt. In den Wandungen kleinerer und grösserer Höhlen massenhaft Streptokokken. T.B. erscheinen äusserst selten und nur da, wo noch Kerne in Schollen herumliegen. Ab und zu tritt auch eine Riesenzelle in's Gesichtsfeld.

Schnitte aus einer nicht tuberculös inficirten Lungenpartie, die wenig lufthaltig, schlaff hepatisirt, auf der Schnittfläche glatt erscheint, zeigen, dass die Alveolarräume fast durchwegs mit zelligen Elementen, Alveolarepithelien, und Leukocyten erfüllt sind.

Dazwischen lagern massenhaft Blutfarbstoffschollen. Weder T.B., noch Streptokokken sind zu finden. Die Pleura ist verdickt, das anstossende Lungengewebe gefässreich.

Epikrise: Die käsige Pneumonie ist frühzeitig meist schwer zu erkennen, weil der Auswurf lange zu fehlen pflegt, und die physikalischen Erscheinungen auch dann noch geringe Anhaltspunkte geben, wenn die tuberculöse Nekrose schon weit vorgeschritten ist. Die T.B. scheinen im nekrotischen Gewebe bald zu Grunde zu gehen, so dass oft zahlreiche Schnitte zu ihrem Nachweis erforderlich sind. Auch die Streptokokken, die ursprünglich vielleicht in allen Partieen vorhanden waren, wurden hier nur in Resten lebensfähigen Gewebes angetroffen.

Die Entscheidung, wie die käsige Pneumonie in diesem Falle entstanden, ist nicht leicht, wahrscheinlich durch Aspiration von Caverneninhalt aus den oberen, schon länger kranken Partieen des Oberlappens, an die sich direct die käsige Pneumonie anschloss.

Die gleichzeitige Streptokokken- und T.B.-Infection hat die grösste Wahrscheinlichkeit, wenn auch in den käsigen Partieen keine Streptokokken zu finden waren. Sie zeigten sich doch wenigstens in allen Grenzbezirken, wo noch Spuren lebensfähigen Gewebes vorhanden waren.

Der klinische Verlauf war ein sehr rascher, und es ist dies nicht zum kleinsten Theil der Mischinfection zuzuschreiben. Ausgedehnte käsige Pneumonieen führen den Tod auch in recht kurzer Zeit herbei, doch ist dabei zu bemerken, dass das erste Stadium mit seinen subfebrilen Temperaturen sich oft lange unbemerkt hinzieht. Die Diagnose wird in der Regel erst gestellt, wenn Husten und Auswurf, und die hohen Temperaturen den Kranken zwingen, sich dem Arzte vorzustellen.

In unserem Falle stand die Streptokokkeninfection von Anfang an im Vordergrund des Interesses.

Dass es sich um eine Mischinfection handle, war gewiss; aber da nur über den Spitzen geringe Veränderungen sich physikalisch nachweisen liessen, der Sputumbefund mit Rücksicht auf Tuberculose negativ ausfiel, blieb die Diagnose, ob eine frische disseminirte Tuberculose oder eine käsige Pneumonie vorliege, ungewiss.

Aus dem scharfen Athmen im unteren Theil der Oberlappen und aus dem leichten tympanitischen Anklang des Percussionstones liess sich bloss vermuthungsweise eine käsige Pneumonie annehmen. Bei reinen Streptokokkenpneumonieen sind die physikalischen Symptome oft genau dieselben.

Die fortgesetzten Nachforschungen nach T.B. im Sputum führten zum Ziele als das gallertige Sputum mehr eitrig und reichlicher wurde.

Das Fieber war meist ein hohes, es zeigte seltene Remissionen zur Norm, also lag keine reine Streptokokkencurve vor; die Curve hatte das Aussehen der septisch-hectischen, war nicht so steil wie die septische.

Käsige Pneumonieen mit activer Mischinfection repräsentiren die schwersten Formen der Phthise. Ein glasiges, Reincultur von Streptokokken führendes Sputum muss bei fehlenden bronchitischen Symptomen und Modificationen des Athmungsgeräusches immer den Verdacht der Secundärinfection einer tuberculös erkrankten Lunge erwecken, zumal wenn das Fieber hoch und hartnäckig ist.

Fall 12.

Paul F., 35 Jahre alt, aufgenommen den 23./V. 1892. Nr. 232.

Anamnese: Keine Tuberculose in der Familie. Patient hustet seit mehreren Jahren, seit 14 Tagen ist er heiser, hat Nachtschweisse, reichlichen Auswurf und Fieber.

Status: Rechts und links von der Spitze bis 4. Rippe relative Dämpfung, hinten beiderseits bis Mitte der Scapula. Im Dämpfungsbezirk reichlich Knattern, das Athmungsgeräusch ist stellenweise bronchial, nach den Unterlappen wird es vesico-bronchial und scharf vesiculär.

Der Auswurf ist eitrig, copiös, enthält T.B. G. 3, Streptokokken.

Patient fiebert hoch, das Fieber hat einen septischen Charakter.

Laryngoskopischer Befund: An der Hinterfläche der vorderen Kehlkopfwand ein kraterförmiges Geschwür, dem aussen über dem Kehlkopf eine empfindliche abscessgleiche kleine Geschwulst entspricht.

Patient verstarb unter raschem Kräfteverfall am 10./VI. 92 nach kaum 3wöchentlichem Aufenthalt im Institut.

Obductionsbefund: Ein tuberculöser Ulcus der Hinterfläche der vorderen Kehlkopfwand hatte zu Perichondritis der Cartilago thyreoidea und Knorpelsequestrirung, Perforation und Abscessbildung an der Vorderfläche des Schildknorpels geführt.

Die beiden Oberlappen der Lungen fest verwachsen. Im linken Oberlappen findet sich eine faustgrosse Caverne. Die Wandung ist eine 2 cm dicke häutige Membran, die verdickte Pleura. Der ganze Oberlappen bildet eigentlich einen an der knöchernen Brustwand suspendirten Sack. Die Höhle enthält eine braungelbe ziemlich dickflüssige Schmiere.

Der Unterlappen ist derb, infiltrirt von tuberculösen Knoten verschiedener Grösse durchsetzt. Kleinere Höhlen finden sich in Menge. Die rechte Lunge ist ganz infiltrirt. Im Oberlappen einige kleinere, haselnussgrosse Höhlen mit braungelber, käsige Bröckel führenden Schmiere erfüllt. Es wurde keine bakteriologische Untersuchung der Lungen gemacht.

Schnittuntersuchungen.

In Schnitten erscheinen kleinere und grössere tuberculöse nekrotische Herde dicht aneinander gedrängt. Die T.B.-Zahl wechselt, ist aber im Allgemeinen recht gross. In mehreren Gefässlumina finden sich zwischen rothen Blutkörperchen, zuweilen in Leukocyten liegend, T.B. Das interstitielle Lungengewebe ist fast durchwegs in lebhafter Proliferation, die Alveolarepithelien in atypischer Wucherung begriffen. In einigen Alveolen trifft man fibrinöses Exsudat und Rundzellenanhäufung. An wenigen Orten ist die Pigmentirung um die Tuberkel herum eine lebhafte, die nekrotischen Centren führen nirgends Kohlenstaub. Der Nachweis von Streptokokken machte bei der Ziel'schen Doppelfärbung Schwierigkeiten, während eine Modification der Pfeiffer'schen Färbung sie mühelos erkennen liess.

Epikrise: Die Verlaufsart dieses Falles ist die der meisten inveterirten Phthisen; ganz aussergewöhnlich waren die tiefgreifenden Zerstörungen am Kehlkopf mit Perforation des Schildknorpels. Es ist nicht wahrscheinlich, dass Streptokokken den perforirten Abscess bildeten, da sonst eine phlegmonöse Entzündung der vorderen Kehlkopfsgegend frühzeitig auf den drohenden Durchbruch aufmerksam gemacht haben würde. Dies war aber nicht der Fall. Patient hatte keine Schmerzen, es bestand nur geringe Druckempfindlichkeit, so dass der Nachweis des Abscesses ganz zufällig erfolgte.

Fall 13.

Otto T., 25 Jahre alt, den 13./VI. 1893 aufgenommen. Nr. 130.

Anamnese: Patient ist nicht tuberculös belastet. 1889 und 91 litt er an Influenza, bald darauf hatte er eine Lungenblutung. Im April 1892 wurden ihm einige Drüsen am Hals exstirpirt.

Status: Relative Dämpfung vorn links bis zur 2. Rippe, hinten bis Mitte der Scapula, rechts über der Fossa supraclavicularis und supraspinata.

Links vorn über dem Oberlappen vesico-bronchiales Athmen und Knattern, hinten derselbe Befund über dem Oberlappen. Ueber dem rechten Oberlappen ist das Athmen scharf vesiculär und rauh, das Exspirium verlängert, hinten über der Fossa supraspinata ebenfalls.

Das Sputum ist copiös 100—200 ccm, eitrig schleimig. Es enthält T.B. G. 6 und Streptokokken.

Patient hat remittirendes Fieber zwischen 36·8 und 38·5—39°.

Längs den Sterno-cleido-mastoidei sind verschiedene Lymphdrüsen geschwollen, einige incidirt, andere in Erweichung.

Während der Behandlung bildete sich hinten links unter der Spina eine deutlich nachweisbare Höhle aus. Ueber dem Unterlappen bekommt man Bronchialathmen und consonirende Rhonchi zu hören.

Die fortlaufenden Sputumuntersuchungen hatten stets folgendes Resultat: In dem schleimig-eitrigen Sputum fanden sich T.B. G. 6. Nach der Pfeiffer'schen und Kitasato'schen Methode wuchsen auf Agar Streptokokken in sehr zahlreichen Colonieen.

Epikrise: Dieser gleichmässige Sputumbefund deutet mit Bestimmtheit auf eine active Mischinfection. Durch die bakteriologischen und Schnittuntersuchungen hat sich nach den vorausgegangenen Fällen die diagnostische Zuverlässigkeit der bakteriologischen Sputumuntersuchung erwiesen. Die Streptokokken mussten im Gewebe selbst sitzen. Dass neben dem septischen auch hectisches Fieber bestand, durfte wohl angenommen werden, weil die Destruction der Lunge recht erhebliche Dimensionen angenommen hatte. Der Einfluss der Drüsentuberculose auf die Fiebercurve scheint nicht erheblich gewesen zu sein, da letztere vor und nach der Eröffnung und der Exstirpation von Drüsenpaketen sich nicht augenfällig änderte.

Fall 14.

Heinrich G., 20 Jahre alt, am 26./V. 1893 aufgenommen. Nr. 117.

Anamnese: Patient hat gesunde Eltern und Geschwister. Seit 7 Jahren ist er lungenkrank.

Status: Relative Dämpfung beiderseits über den Oberlappen, hinten links bis Spina scapulae, rechts bis Mitte der Scapula. Rechts über dem Oberlappen sehr scharfes rauhes Vesiculärathmen, links vesico-bronchiales bis bronchiales Athmen. Beiderseits im Dämpfungsbezirk ziemlich reichlich kleine und mittelblasige Rhonchi.

Das Sputum ist copiös, enthält T.B. G. 8 und Streptokokken.

Das Fieber ist remittirend. Maximum 38·9°.

Die Sputumuntersuchungen ergeben constant T.B. G. 8. Im gewaschenen und ungewaschenen Sputum culturell Streptokokken in mässiger Zahl nachgewiesen.

Epikrise: Wir haben hier eine von den chronisch verlaufenden Tuberculosen vor uns, die von Zeit zu Zeit durch das Hinzutreten einer Mischinfection oder den Uebergang der passiven in eine active — in der Regel wohl durch Aspiration von Infectionsstoffen in gesunde Lungenpartieen — exacerbiren.

So lange die Tuberculose uncomplicirt oder nur von einer passiven Mischinfection begleitet ist, fühlen sich die Kranken arbeitsfähig; sie haben

meistens nur Morgens einige T.B.-haltige Sputa, tagsüber husten sie selten oder gar nicht.

Solche Phthisiker bilden die Mehrzahl der an klimatischen Curorten dauernd Niedergelassenen, weil sie da erfahrungsgemäss weniger durch Secundärinfectionen gefährdet sind.

Dieser Patient ging während der 7jährigen Dauer seines tuberculösen Leidens immer wieder mit kurzen Unterbrechungen — wenn sich plötzlich Fieber einstellte — seinem Berufe nach.

Dass es sich bei diesen Fieberattaquen immer um eine vorübergehende Mischinfection handelte, wie das letzte Mal, als er das Institut aufsuchte und die Mischinfection nachgewiesen wurde, ist beinahe selbstverständlich, denn eine acute Verschlimmerung des tuberculösen Leidens würde weder gleich acut auftreten noch verschwinden, oder bei acutem Beginn sich länger hinziehen und ad exitum führen.

Fall 15.

L., 38 Jahre alt, aufgenommen den 10./VII. 193. Nr. 1868.

Anamnese: Geschwister und Frau des Patienten an Phthise gestorben. Seit 8 Jahren hat Patient Husten und Auswurf. Im April vorigen Jahres hatte er eine Pleuritis.

Status: Relative Dämpfung über dem rechten Oberlappen und der linken Spitze. Rauhes In-, verlängertes bis hauchendes Exspirium rechts vorn bis 3. Costa. Dasselbe links über der Spitze.

Ueber der 3. Rippe rechts vorn grossblasige consonirende Rhonchi, Knattern nahezu über der ganzen rechten Lunge. Links hinten oben rauhes Athmen.

Der Auswurf ist spärlich, zäh, eitrig, schleimig, enthält T.B. G. 4. Streptokokken in langen Ketten.

Die Temperaturen sind subfebril.

Im Verlauf verschwanden die beim Eintritt über der rechten Lunge nachgewiesenen Rhonchi bis auf Rauhigkeiten in der Spitze. Die Temperatur normirte sich bei Bettruhe.

Dieser Fall ist gleich zu beurtheilen, wie der vorausgegangene.

Fall 16.

Friedrich R., 35 Jahre alt, aufgenommen den 9./VII. 1892. Nr. 255.

Anamnese: Seit April dieses Jahres fühlt sich Patient matt und arbeitsunfähig. Nach vielfachen Erkältungsschädlichkeiten stellten sich zwischen den Schulterblättern Stiche, dann Husten und Auswurf ein.

Status: Rechts vorn bis 4. Costa, links bis 5. relative Dämpfung. Ueber der 2. Rippe links bruit de pot fêlé, hinten über den Oberlappen relative Dämpfung. Ueber beiden Oberlappen sehr scharfes Vesiculär- bis Bronchialathmen. Links über der 2. Costa amphorisches Athmen und Anblasegeräusch.

Knatternde Rhonchi über beiden Oberlappen vorn wie hinten. Links in der mittleren Axillarlinie Schaben.

Sputum: 50—160 ccm in 24 Stunden, enthält T.B. G. 10 und Streptokokken.

Patient hat subfebrile Temperaturen, Nachtschweisse, Delirium alcoholicum. Nach 5wöchentlichem Aufenthalt des Patienten im Institut hatte sich die Temperatur normirt, beim Austritt war der Sputumbefund folgender: Sputum copiös eitrig T.B. G. 10.

Durch Cultur auf Agar: Streptokokken in mässiger Menge gezüchtet.

Der physikalische Befund lautete folgendermassen: Ueber den Lungenspitzen Knattern. Die Höhlenphänomene links noch vorhanden. Unter den Claviculae keine Rhonchi. Ueber den Unterlappen ist das Vesiculärathmen scharf.

Epikrise: Der Kranke war dem physikalischen Befunde nach offenbar schon lange tuberculös, ohne auffallend durch seine Lungenaffection belästigt zu werden, bis unter Fieber eine Streptokokkeninfection die Tuberculose complicirte und das klinische Bild der Phthise herbeiführte.

Für die Richtigkeit dieser Anschauung sprechen folgende Thatsachen.

In den Lungenspitzen und besonders links neben der Mohrenheim'schen Grube waren Cavernen vorhanden. In $2^1/_2$ Monaten kann eine solche Zerstörung nicht vor sich gehen, ohne ganz schwere Symptome, die hier nicht vorhanden waren. Der Nachlass des Fiebers, der Nachtschweisse unter Rückgang der Rhonchi bis zu den Lungenspitzen, den schon lange erkrankten Partieen, mit einer erheblichen Abnahme der Streptokokken im Sputum spricht überzeugend für die Beseitigung der activen Mischinfection.

Patient hat innerhalb der kurzen Zeit von 3 Monaten 22 Pfund an Gewicht zugenommen. Eine derartige Gewichtszunahme sieht man ohne Ausnahme nur, wenn ein durch eine acute Infection herbeigeführter Gewichtsverlust nach Beseitigung derselben wiedergewonnen wird.

Fall 17.

Anna H., 17 Jahre alt, aufgenommen den 14./VI. 1893. Nr. 142.

Anamnese: Keine tuberculöse Heredität. Weihnachten vorigen Jahres erkrankte Patientin unter Stichen in der Brust und grosser Mattigkeit. Einmal hatte sie wenig blutigen Auswurf.

Status: Verminderte Sonorität und zu scharfes rauhes Versiculärathmen mit seltenen crepitirenden Rhonchis nach Hustenstössen über beiden Spitzen; hinten im linken Interscapularraum verlängertes Exspirium.

Patientin hat leicht febrile Temperaturen, keinen Auswurf beim Eintritt.

Verlauf: Das Athmungsgeräusch nähert sich während des Spitalaufenthaltes langsam der Norm. Das Fieber hält sich vom 14.—29. Juni auf gleicher Höhe, fällt dann für 8 Tage, um in Folge einer Parulis wieder zu steigen.

Am 9./VII. wurden T.B.-Streptokokken und J.B.-ähnliche Stäbchen in einem Sputum nachgewiesen, das Patientin ganz unerwartet aushustete. Denselben Befund geben einige weitere, mit Mühe expectorirte Sputa.

Epikrise: Längere Zeit war man hier auf die nur unsichere Anhaltspunkte bietende — auch im Allgemeinen wenig zuverlässige — physikalische Untersuchung angewiesen. Das Ergebniss dieser liess mit dem leichten Status febrilis immerhin eine tuberculöse Erkrankung der Lungen vermuthen.

Klarheit brachte aber erst die bakteriologische Sputumuntersuchung und der Nachweis der Mischinfection.

Die Patientin verschluckte ihr Sputum sehr wahrscheinlich, wie manche Kranke des weiblichen Geschlechtes. Es ist in solchen Fällen nöthig, den Stuhl auf T.B. zu untersuchen. Ueber das Vorhandensein einer Mischinfection wird man aber auch darnach kaum Klarheit gewinnen.

Fall 18.

N., 16 Jahre alt, aufgenommen den 17./VI. 1893. Nr. 141.

Anamnese: Im Februar a. c. erkrankte Patient unter Husten. Auch bei der leichtesten Anstrengung stellte sich bei ihm Athemnoth ein. Dabei fühlte er sich äusserst matt und unfähig, zu arbeiten.

Status: Dämpfung rechts vorn bis zur 3. Rippe, hinten bis zur Spina scapulae; links bis Clavicula.

Rechts über der Lungenspitze hauchendes Exspirium, über der 2. und 3. Rippe amphorisches Athmen und Anblasegeräusch; links oben verschärftes Vesiculärathmen.

Knattern in der Spitze, grossblasige klingende Rhonchi über der 2. und 3. Rippe rechts, auch hinten oben Knattern; links Rauhigkeiten. Wenig Sputum: eitrig und geballt, enthält T.B. G. 5. Streptokokken in langen Ketten.

Die Temperaturen sind subfebril.

Verlauf: Die Zahl der Rhonchi nahm langsam ab, nachdem sie mehrere Male vorübergehend unter Temperatursteigerungen wieder zahlreicher zu hören waren. Beim Austritt waren keine Rhonchi mehr, sondern bloss noch Rauhigkeiten zu hören. Ueber dem rechten Oberlappen vorn hauchendes Exspirium.

Die Temperatur blieb vom 23./VII. ab bis auf wenige Tage febriler Erhebungen normal.

Patient nahm in den 5 Monaten seines Aufenthaltes im Institut 14 Pfund an Gewicht zu, bei seinem Abgange hatte er kein Sputum mehr.

Den letzten schleimigen Sputis sind kleine Eiterflocken beigemischt, welche T.B. G. 1 und wenige Streptokokken enthalten.

Epikrise: Bei der Aufnahme wurde eine Reincultur von Streptokokken gewonnen. Mit Nachlass des Fiebers liessen sich diese in fortschreitend geringerer Zahl züchten. Hieraus kann mit Bestimmtheit auf eine active Betheiligung der Streptokokken an dem fieberhaften Beginn und Verlauf der Phthise geschlossen werden; bei passiven Mischinfectionen treten diese Mikroorganismen sehr selten und nur unter bestimmten Umständen (Cavernen, Bronchiectasen) so massenhaft auf, wie hier während der fieberhaften Periode.

Fall 19.

Anton H., 27 Jahre alt, aufgenommen den 10./VII. 1893. Nr. 173.

Anamnese: Tuberculöse Heredität vorhanden. Vor zwei Jahren Hämoptoe. Patient klagt über Dyspnoe und allgemeine Mattigkeit; kommt mit leichter Hämoptoe in's Institut.

Status: Rechts Dämpfung über der Fossa supraclavicularis; links bis 4. Rippe.

Ueber der rechten Spitze bronchiales Exspirium; im linken Oberlappen vorn verschärftes In- und hauchendes Exspirium, links hinten In- und Exspirium zu scharf.

Im ganzen linken Oberlappen Knattern, über der rechten Spitze Rauhigkeiten. Im Uebrigen Vesiculärathmen.

T.B. G. 10. Streptokokken.

Remittirendes Fieber; Maximum = 39·4° C.

Verlauf: Die beim Eintritt des Kranken physikalisch festgestellten Grenzen der tuberculösen Erkrankung werden während des Spitalaufenthaltes vielfach durch eintretende Blutungen verdeckt und erleiden eine Verschiebung. Mit zunehmender Deutlichkeit treten hingegen links im Oberlappen grossblasiges Rasseln, bruit de pot fêlé und das Anblasegeräusch in Erscheinung. Hämoptoe hatte sich eingestellt am 25. und 26./VII., sowie am 4. und 5./VIII.

Das remittirende Fieber wich am 26./VII., also 16 Tage nach der Aufnahme, normalen Temperaturen, unbekümmert um die eben aufgetretene Hämoptoë.

Status des Entlassungstages (am 28./VIII.): Rechte Lungenspitze rauhes Inspirium, scharfes Exspirium.

Links klingende Rhonchi über 2. Rippe, Knattern bis 3. Rippe; hinten links oben feines Knattern.

Temperatur und Puls normal.

Husten und Auswurf weniger als Anfangs. T.B. G. 10. Streptokokken in mässiger Zahl. Gewichtszunahme 10 Pfund.

Subjectives Befinden erheblich besser.

Untersuchung der (blutigen) Sputa: Sie enthielten nach Trockenpräparaten massenhaft Streptokokken in sehr langen Ketten, wie sie äusserst selten in phthisischen Sputis sonst gefunden werden, und dann nur bei prognostisch weniger günstigen Fällen. T.B. G. 6.

Auf Glycerin-Agar: Reincultur von Streptokokken gewonnen.

Epikrise: Die Hämoptoë war nicht derart, dass eine Verschleppung flüssigen Blutes durch Aspiration leicht möglich war. Das zähe Sputum, welches schleimig-eitrig aussah, vermischte sich ganz innig mit dem Blut, ohne dass die Consistenz von früher wesentlich geändert wurde. Aus diesem Grunde wird auch Fieber ausgeblieben sein, das in Anbetracht der zahlreichen Streptokokken bei profuser Hämoptoë mit Sicherheit hätte erwartet werden können. Der in Folge der Mischinfection Anfangs fiebernde Kranke hatte noch bis zum 25./VII., dem Tage der ersten Blutung, sehr viele Streptokokken im Sputum. Von da nahmen sie entsprechend dem Uebergang des Stadiums der activen Mischinfection in das der passiven mit Fieberabfall ab, und waren beim Austritt so vermindert, dass die Möglichkeit vorlag, Patient werde sie noch ganz verlieren, obgleich Phthisiker mit einigermassen grossen Cavernen von der passiven Mischinfection, wie von der Tuberculose — letztere müsste denn specifisch behandelt sein — nur ausnahmsweise ganz befreit werden.

Fall 20.

Frau H., geb. R., 67 Jahre alt, aufgenommen den 23./VI. 1893. Nr. 159.

Anamnese: Patientin ist das Kind gesunder Eltern. Vor 3 Jahren machte sie Influenza durch, von da datirt ihr Husten und Auswurf. Einmal hatte Patientin Hämoptoe. Es bestehen Nachtschweisse seit längerer Zeit.

Status: Ueber der rechten Lungenspitze relative Dämpfung, links von der Spitze bis 5. Costa, hinten bis Angulus scapulae. Rechts verschärftes Vesiculärathmen, links oben bronchiales, an einer Stelle amphorisches Athmen und Anblasegeräusch bei Husten, hinten links oben Bronchialathmen; über dem linken Oberlappen reichlich Knattern und grossblasige klingende Rhonchi. In der rechten Spitze crepitirende Rhonchi. Das Sputum ist ziemlich reichlich, enthält T.B. G. 5. Streptokokken.

Die Temperaturen sind subfebril.

Nach 4wöchentlichem Aufenthalt im Institut war die Temperatur normal.

Die Rasselgeräusche hatten sich bis zum 19./VIII. 93, dem Entlassungstage, auf das Gebiet der Caverne zurückgezogen.

Epikrise: Da seit der vor 3 Jahren überstandenen Influenza Husten und Auswurf bestehen, darf man annehmen, dass die damalige Influenza als Mischinfection einer bereits vorhandenen Tuberculose, letztere zur Ausbreitung anregte. Die vorhandene Caverne deutet darauf hin, dass innerhalb der drei Jahre ein langsamer aber steter Zerfall tuberculösen Gewebes stattgefunden hat. Auf die Influenza-Infection, die im Sputum nicht mehr nachweisbar war, folgte kurze Zeit vor der Aufnahme in's Institut eine mit Fieber und Nachtschweissen einhergehende Streptokokkeninfektion, deren kurze Dauer und Benignität eine Invasion der Bakterien in indurirtes, der Caverne sich anschliessendes Lungengewebe, annehmen lassen, was auch dem physikalischen Befund entsprechen würde.

Fall 21.

B., geb. Sch., 52 Jahre alt, aufgenommen den 3./V. 1893. Nr. 71.

Anamnese: Tuberculöse Heredität ist nicht vorhanden. Nach Influenza erkrankte Patientin an Weihnachten 92 unter Nachtschweissen an Phthise.

Status: Dämpfung rechts vorn bis 4. Rippe, hinten bis Spina scapulae; links vorn bis Clavicula, hinten bis zur Mitte der Scapula. Im rechten Oberlappen Bronchialathmen, über der 2. Rippe Höhlenathmen; links scharfes, unreines Vesiculärathmen über der Spitze.

Im rechten Oberlappen Knattern und klingende Rhonchi, über der linken Spitze crepitirende Rhonchi.

In dem reichlichen Auswurf finden sich TB. G. 5 und Streptokokken.

Das hohe Fieber zeigte remittirenden Typus.

Verlauf: In der rechten Lunge schreitet die Dämpfung zusammen mit den knatternden Rhonchis langsam bis zur 5. Rippe vor, während sich links hinten, im unteren Theil des Oberlappens eine Caverne bildet.

Die Temperatur von 39° C. wurde bis zum 18./VI. nur ausnahmsweise, von da ab bis zum 18./VII. nahezu täglich erreicht.

Der Status des Entlassungstages, des 3./VIII. 93, ist bis auf die soeben erwähnten Veränderungen der gleiche geblieben.

Epikrise: Wie im Krankheitsverlauf angedeutet ist, konnte local eine Ausbreitung der Krankheit festgestellt werden; das Fieber behielt seinen hartnäckigen Charakter. In diesem Fall ist die Intensität des Fiebers bei verhältnissmässig geringer Destruction der Lunge und mässiger Ausbreitung der Tuberculose besonders bemerkenswerth; der bakteriologische Sputumbefund ist der gewöhnliche. In vielen anderen Fällen, die bakteriologisch und physikalisch sich wie dieser verhalten, besteht kein Fieber, das Allgemeinbefinden kann sogar vortrefflich und der ganze Charakter der Krankheit ein gutartiger sein. Der Unterschied im klinischen Verlauf wird hier zweifelsohne bedingt durch den Sitz der Secundärbakterien im Lungengewebe selbst. Diese Annahme findet hier — abgesehen von den beweisenden Schnittuntersuchungen bei anderen Fällen — eine Stütze in den Resultaten der fortlaufend gemachten bakteriologischen Sputumuntersuchungen. Zu Beginn des Spitalaufenthaltes erreichte die Temperatur für gewöhnlich 38°; das Sputum enthielt Streptokokken in mässiger Zahl. Am 15., 16. und 17./VI. blieben die Agarröhrchen auffallender Weise steril; das Sputum war auch im Ganzen weniger geworden. Zunächst durfte man eher an eine Besserung, als an eine Verschlimmerung denken. Vom 19. ab steigt die Temperatur unter lebhafter Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens staffelförmig bis 39° und 39·6° und hält sich längere Zeit auf dieser Höhe; gleichzeitig constatirt man hinten links und vorn rechts Ausbreitung der Dämpfung, nach einigen Tagen auch der Rhonchi. Es ist eine ganz bekannte, besonders den Chirurgen geläufige Thatsache, dass bei der Infection secernirender Wunden oder bei Wiederanfachung phlegmonöser Entzündungen die Wundsecretion vorübergehend geringer wird oder ganz aufhört. Die phlegmonösen und ulcerösen Processe der Lungen nehmen gewiss keine Ausnahmestellung ein. Vierzehn Tage nach Beginn des hohen Fiebers enthielt das Sputum Reincultur von Streptokokken, ein sicherer Beweis, dass die Streptokokken- infection an Ausbreitung gewonnen hatte und dem entsprechend das höhere Fieber verursachte.

Fall 22.

Otto St., 34 Jahre alt, aufgenommen den 29./X. 1892. Nr. 23.

Anamnese: Tuberculöse Heredität vorhanden. Seit 1888 leidet Patient an Phthise mit Hämoptoë; er wurde 1891 erfolgreich mit Tuberculin behandelt; er hatte später Influenza und Pleuritis.

Status: Beiderseits vorn Dämpfung bis 2. Rippe, hinten bis zum Angulus scapulae. Scharfes, verlängertes Athmen, stellenweise ist es bronchial. Knattern im Bereich der Dämpfung.

Die Temperaturen sind subfebril.

Im Verlauf der Krankheit erleiden die Lungen keine weiteren Veränderungen; die Temperaturen bleiben subfebril.

Bakteriologische Sputumuntersuchung.

Das Sputum ist eitrig und grüngelb. Weist im Trockenpräparat T.B. G. 6 auf und vielfach zu zweien als Diplokokken angeordnete Streptokokken, welche auf Agar in Reincultur erschienen.

Epikrise: Dieses Züchtungsresultat findet man im Allgemeinen nur bei Kranken mit hohem, septischem Fieber, in aussergewöhnlichen Fällen auch bei wenig oder gar nicht fiebernden Phthisikern und zwar dann, wenn kurz vorher eine active mit hohem Fieber verbundene Mischinfection überstanden wurde, oder wenn die Bakterien sich in zahlreichen schwieligen Höhlen oder Bronchiectasen weiterentwickeln können. Aus der Anamnese oder dem physikalischen Ergebniss gewinnt man meist die nöthigen Anhaltspunkte zur richtigen Würdigung dieser Befunde.

In unserem Falle trug sowohl die Anamnese als die physikalische Untersuchung zur Klärung des Sachverhaltes bei. Die Patientin war schon lange krank und in beiden Oberlappen konnten Höhlen nachgewiesen werden, deren Umgebung entsprechend der Dauer des Leidens narbig verändert sein musste, wodurch die Resorption der Bakteriengifte behindert war.

Fall 23.

M. geb. E., 37 Jahre alt, aufgenommen den 8./V. 1898. Nr. 79.

Anamnese: Tuberculöse Heredität nicht vorhanden. Patientin erkrankte Anfang Januar 1893 unter Frost, Husten und Auswurf. Auch stellten sich leichte Hämoptoë und Nachtschweisse ein.

Status: Links oben relative Dämpfung bis 3. Rippe, hinten bis Mitte der Scapula. Im rechten Oberlappen rauhes Vesiculärathmen, im linken Oberlappen und im oberen Theil des linken Unterlappens broncho-vesiculäres Athmen.

Ueber dem linken Oberlappen vorn und hinten Knattern, über der rechten Spitze vesiculäre Rhonchi.

Das ziemlich copiöse Sputum enthält T.B. G. 7 und Streptokokken; vom 29./V. ab auch Influenzabacillen.

Das remittirende Fieber übersteigt Abends meist $38 \cdot 5^0$, die Temperaturen sind auch Morgens nur selten normal.

Verlauf: Vorn rechts verschwanden die Rauhigkeiten und die vesiculären Rhonchi, während links die Erscheinungen der Infiltration und Schmelzung sich auf den Unterlappen ausbreiteten.

Die Temperaturen schwankten gegen das Ende des Aufenthaltes weniger. Das abendliche Maximum lag durchschnittlich $^1/_2$—1^0 tiefer.

Bakteriologische Sputumuntersuchung.

Das eitrige Sputum sah grüngelb aus und enthielt T.B. G. 7 nebst Streptokokken.

Auf Blut-Agar wuchs nichts; dagegen ergab eine gewaschene Sputumflocke auf Glycerin-Agar ausgestrichen, eine Reincultur von Streptokokken; eine Cultur nach Kitasato-Pfeiffer erwies sich als steril.

Am 20./VI. enthielt das Sputum T.B. G. 10. Ausstriche nach Pfeiffer und Kitasato blieben steril.

Am 29./VI. werden culturell Influenzabacillen neben Streptokokken gezüchtet. Die Influenzainfection, welche sich durch leichte Temperatursteigerung anzeigte, konnte als solche sofort durch den Nachweis der Influenzabacillen festgestellt werden.

Epikrise: Die differirenden Ergebnisse der Kitasato- und Pfeifferschen Methode erklären sich hier durch die Zähigkeit des Sputums. Die durch Schwenken gewonnenen Membranfetzen mussten auf dem Agar zerrieben werden, um die in ihnen sitzenden Streptokokken auf die Agaroberfläche zu bringen. Es genügte nicht, ein gewaschenes Sputumpartikel in Bouillon zu zerreiben und dann die Verdünnung auszustreichen. Dieser Fall ist sehr instructiv und zeigt, wie wichtig die genaue Untersuchung des Deckglastrockenpräparates ist.

Fall 24.

Elise L., 28 Jahre alt, aufgenommen den 13./IV 1893. Nr. 45.

Anamnese: Tuberculöse Heredität nicht vorh.anden. Patientin erkrankte vor 14 Tagen unter Fieber, Husten und Auswurf, vor 4 Tagen trat leichte Hämoptoë hinzu.

Status: Ueber beiden Lungenspitzen vorn und hinten Dämpfung; und zwar vorn rechts bis 2. Rippe, links bis Clavicula.

Ueber den Spitzen sehr scharfes, nahezu bronchiales Athmen.

Im linken Oberlappen Knattern, rechts über Apex Rauhigkeiten.

Der ziemlich reichliche Auswurf enthält T.B. G. 4, Streptokokken und Pseudoinfluenzabacillen.

Verlauf: Die Rhonchi im linken Oberlappen nehmen langsam ab; rechts wurde die Athmung reiner.

Die Fiebercurve wurde ganz langsam eingeengt und erreichte die letzte Zeit vor dem Austritt selten 38°, während sie vorher meist höher war.

Bakteriologische Sputumuntersuchung.

Sputum: grüngelb, münzenförmig und zähe, sinkt im Wasser unter, enthält T.B. G. 6.

Im ungewaschenen Sputum sind massenhaft Bakterien vorhanden, die zum grössten Theil der Mundhöhle entstammen. Im Ausstrichpräparat des gewaschenen Sputums Streptokokken und Stäbchen, die grösser sind als Influenzabacillen.

Cultur nach Pfeiffer auf Blut-Agar enthält hauptsächlich Colonieen der Pseudoinfluenzabacillen, Agar bleibt nahezu steril.

Cultur nach Kitasato auf Blut-Agar weist ebenfalls Pseudoinfluenzabacillen auf und ergiebt auf Agar wenige Streptokokkencolonieen.

Vom 13./V. ab sind keine Pseudoinfluenzabacillen mehr im Sputum vorhanden, dafür Reinculturen von Streptokokken. Die Pseudoinfluenza-Infection stellt hier einen rasch vorübergehenden Katarrh der oberen Luftwege dar.

Epikrise: Die Fiebercurve mit ihren gleichmässigen Curvenspitzen und Remissionen ist die einer mittelschweren progressiven Phthise, an welcher die Tuberculose und die Mischinfection participiren. Die Betheiligung der Streptokokken an dem Krankheitsbild scheint mir daraus hervorzugehen, dass sie zuerst spärlich, nach und nach in Reinculturen im Sputum auftraten.

Nicht immer stellt die Pseudoinfluenza eine so gutartige Complication der Tuberculose dar, wie in diesem Falle. Je nach ihrem Sitz in den

feineren Bronchien oder den Lungen und je nach ihrer Ausbreitung begleiten sie hohes Fieber und Dyspnoë. Neben der Fieberdyspnoë kann die mechanische durch Verstopfung der Bronchien mit dem äusserst zähen, schwer zu expectorirenden Sputum solche Grade annehmen, dass die Patienten asphyktisch werden. Auf der Höhe der Influenzabronchitiden treten, wie es hier der Fall war, die Bakterien der primären Complication meist zurück; wahrscheinlich deshalb, weil sie in tiefer gelegenen Partieen sitzen und zeitweise nicht mehr ausgehustet werden können.

Fall 25.

Carl M., 36 Jahre alt, aufgenommen den 8./V. 1893. Nr. 110.

Anamnese: Patient leidet seit 3 Monaten an Husten mit Auswurf und Nachtschweissen, hat auch Hämoptoë gehabt. Er wurde mit Creosot behandelt.

Status: Vorn links und rechts bis 2. Rippe, hinten beiderseits bis zur Mitte der Scapulae relative Dämpfung.

In den Oberlappen hört man scharf vesiculäres bis broncho-vesiculäres Athmen und knatternde Rhonchi, hinten über dem rechten Unterlappen feinblasige crepitirende Rhonchi.

Der spärliche Auswurf sieht graugelb aus und enthält T.B. G. 2 und Streptokokken.

Die Temperaturen sind subfebril.

Im Verlauf der Krankheit tritt am 5./VI. Pleuritis exsudativa sinistra auf, am 11./VI. Hämoptoë. Am 12./VI. werden Influenzabacillen culturell im Sputum nachgewiesen, später nie mehr. Die am 16./VI. ausgeführte Probepunction ergiebt ein steriles Exsudat.

Vom 5. bis 19./VI. stellt sich remittirendes Fieber ein, von da ab war die Temperatur normal.

Am 21., 22. und 23./VI. erfolgte wieder Hämoptoë ohne Fieber, während der Auswurf mit dem Eintritt der Pleuritis sistirte.

Am 26./VII. verliess Patient das Institut. Er hatte kein Sputum mehr. Ueber beiden Spitzen hinten links bis zur Spina, rechts bis zur Mitte der Scapula hörte man verschärftes Athmen ohne Rhonchi. Vorn links war die Exspiration von Apex bis 2. Rippe bronchial; über dem Mittellappen war abgeschwächtes Athmen und leiser Stimmfremitus wahrzunehmen.

Epikrise: Der vorliegende Fall ist nach verschiedenen Seiten hin bemerkenswerth.

Patient hatte eine entschiedene Neigung zu Blutungen, wie sie ein gewisser Procentsatz von Phthisikern aufweist. 30—40 Procent aller Phthisiker haben einmal — meist zu Beginn ihres Leidens — Hämoptoë; bei wenigen wiederholt sich das Blutspeien. Vielfach folgt der Blutung Fieber verschiedener Renitenz, zuweilen mit rapidem Verlauf der Phthise. Bäumler (13), der solche Fälle zusammengestellt hat, vermuthet richtig, dass die Verbreitung infectiösen Blutes in den Lungen daran Schuld sei.

In dem vorliegenden Falle trat nach den letzten Blutungen keine Temperaturerhöhung ein, trotzdem Streptokokken und Influenzabacillen im Sputum vorhanden waren. Die Blutung war zwar nicht bedeutend, immerhin aber so lebhaft, dass eine Aspiration in gesunde Lungenpartieen mög-

lich war. In anderen Fällen, wo die Verhältnisse gleich zu liegen scheinen, tritt aber Fieber ein. Einstweilen lässt sich nur sagen, dass bei stärkeren Blutungen die Aspiration von Streptokokken oder andere Bakterien führenden Blutes in entfernt liegende Lungentheile erfolgen und damit eine ausgedehnte Infection herbeigeführt werden kann.

Vor dem Eintritt der Hämoptoë hatte sich das Krankheitsbild erheblich geändert durch die exsudative Pleuritis, welche ein 14 Tage anhaltendes Fieber unterhielt. Unter vermehrter Diurese und Diaphorese, die besonders nach der Probepunction auffallend lebhaft wurden, ging das Exsudat zurück und gestattete der Lunge wieder volle Entfaltung. Der Patient erholte sich nun sehr rasch; sein Auswurf war bald völlig verschwunden und in kurzer Zeit hatte sich der allgemeine und locale Zustand wesentlich gebessert. Aehnliche rasche Besserungen und Heilungen werden nach Pleuritiden und besonders nach Seropneumothorax vielfach beobachtet. In welcher Weise die Pleuraergüsse heilend auf eine Tuberculose der Lungen wirken, ist schwer zu sagen.

Die Influenza-Infection wurde einen Tag nach der Hämoptoë auf der Höhe der exsudativen Pleuritis festgestellt. Es liess sich aber keine ursächliche Beziehung zwischen ihnen nachweisen, da das Pleuraexsudat sich als steril erwies.

Die Sterilität des Exsudates hat nichts Befremdendes. Als ein refrigeratorisches wird es deshalb doch nicht zu bezeichnen sein, wie das vielfach noch üblich ist. Denn Exsudationen aus serösen Häuten entstehen auch ohne Austritt der Entzündung erregenden Bakterien in die Höhle. Ferner ist zu bedenken, dass der Troikar die tiefsten Punkte nie erreicht, wohin die Bakterien ohne Eigenbewegung sedimentiren; und in eitrigen Ergüssen, die längere Zeit bestehen, gehen Bakterien auch zu Grunde.

Fall 26.

Frau R., 27 Jahre alt, in Behandlung genommen den 4./III. 1893.

Anamnese: Patientin ist seit 7 Jahren phthisisch. Innerhalb dieser Zeit hat sie meist etwas gefiebert. Eine erhebliche Besserung wurde durch keine Behandlungsmethode erzielt. Seit dem 21./II. hat Patientin eine exsudative Pleuritis. Die Probepunction ergab ein trübes, serös-eitriges Exsudat.

Bakteriologische Untersuchung.

Reincultur von Streptokokken auf Agar und Blut-Agar.

Status: Links vorn von der Spitze bis zur Basis intensive Dämpfung. Das Herz ist nur wenig nach rechts verschoben.

Hinten links besteht ein handbreiter Dämpfungsstreifen vom Angulus scapulae abwärts bis zur Milzdämpfung. Ueber dem Schulterblatt ist der Percussionston gedämpft tympanitisch. Aussen rechts über der Spitze und einem Streifen rechts vom Sternum normale Percussionsverhältnisse.

Hinten über dem linken Schulterblatt hört man Bronchialathmen und ziemlich reichlich knatternde Rhonchi. Vorn ist das Athmungsgeräusch verdeckt.

Ueber der rechten Lungenspitze ist das Athmen rauh und scharf, von seltenen Rhonchis begleitet. Patientin hat nur geringe Dyspnoë, sie ist etwas cyanotisch und icterisch. Das Fieber ist sehr hoch und stellt meist

eine Continua vor. Ab und zu zeigen sich Remissionen bis nahe zur Norm. Puls 130 bis 150.

Patientin hustet ziemlich viel. Der Auswurf ist von eitriger Beschaffenheit, enthält T.B. G. 5 und Streptokokken. Culturell erscheinen sie mit Staphylokokken in mässiger Menge.

Epikrise: Nach der Krankengeschichte zu urtheilen, hat Patientin nie schwere Fieberattaquen von Seiten der Mischinfection durchgemacht; es ist vielmehr anzunehmen, dass ein Status febrilis hecticus von einer passiven Mischinfection begleitet wurde, die erst mit der Infection der Pleura unter hohem Fieber zu einer activen wurde und das Krankheitsbild plötzlich in schwerster Weise complicirte.

Das linksseitige Empyem hatte das Herz nur um wenige Centimeter nach rechts zu verschieben vermocht, weil, wie das bei alten Phthisikern die Regel bildet, das Mediastinum durch Verwachsungen mit der kranken Lunge ungefähr in der Mittellinie fixirt blieb. Die Exsudatmenge musste, trotzdem das Zeichen der Organdislocation fehlte, eine grosse sein, weil die Dämpfung vorn über der linken Lunge bis zur Spitze eine absolute war. Hinten dagegen reichte sie in allen Körperlagen nicht weiter hinauf als bis zum Angulus scapulae, von da ab hatte man die Percussionserscheinungen wie über einer comprimirten Lunge. Letztere musste bis zum Angulus scapulae durch Adhäsionen mit der hinteren Thoraxwand verlöthet sein.

Die Malignität der Pleurainfection fand ihren Ausdruck in dem hohen mit Icterus verbundenen Fieber.

Trotzdem keine Dyspnoë vorhanden war, die auf Compression der gesunden Lunge bezogen werden konnte, sondern nur eine leichte Fieberdyspnoë war eine stricte Indication zur Eröffnung des Eiterherdes vorhanden; es drohte die Gefahr der septischen Intoxication oder Allgemeininfection.

Am 8./III. wurde die primäre Thoracoplastik mit Eröffnung der Pleurahöhle vorgenommen und mehrere Liter Eiter entleert.

Die Temperatur fiel wenige Stunden nach der Operation auf die Norm und hielt sich in den nächsten Tagen zwischen 36·8 und 37.9. Dann zeigte sich unerklärlicher Weise ein Anstieg und eine Continua mittlerer Höhe hielt sich vom 12./III. bis 21./III.

Die bakteriologische Untersuchung des Sputums, das vor der Operation Streptokokken enthielt, erklärte die Aenderung der Temperaturcurve durch den Nachweis von Pseudoinfluenzabacillen.

Erst einige Tage nach dem Fieberanstieg hörte man über der vorher in ihren unteren Partieen freien rechten Lunge Rhonchi. Die bakteriologische Sputumuntersuchung ersparte der Patientin eine Untersuchung des Pleuraraumes in Narcose und die Befürchtung einer Sepsis. Von Mitte April ab blieb Patientin fieberfrei; der Thorax verkleinerte sich sehr rasch unter Verminderung der eitrigen Secretion.

Epikrise: Auf die Krankengeschichte dieses Falles möchte ich deshalb besonders aufmerksam machen, weil er auf einen anderen als den bisher besprochenen Modus des Zustandekommens der activen Mischinfection durch Propagation der Streptokokken ins Gewebe hinweist, nämlich auf die mit Fieber einhergehende Bakterienentwicklung in abgeschlossenen Höhlen.

Hier steigerten sich die schweren septischen Allgemeinsymptome mit fortschreitender Exsudation, wobei der zunehmende intrapleurale Druck die Resorption der durch die Streptokokken gelieferten Toxine begünstigen musste. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme ergab sich aus dem Abfall des Fiebers nach Entleerung von Eiter; dass gleichartige Verhältnisse auch in den Lungen selbst vorkommen können, erscheint mir zweifellos. Von Geheimrath Koch ist diese Entstehungsweise septischen Fiebers immer betont worden.

Meinen Untersuchungen nach ist sie aber selten, wahrscheinlich deshalb, weil die Lungen, durch die Bronchien drainirt, nur ausnahmsweise unter Druck stehenden Eiter nicht zu entleeren vermögen.

Diplokokken-Mischinfection.

Die Mischinfection durch Fränkel'sche Diplokokken ist dem Phthisiker besonders gefährlich, einmal durch deren Toxicität und dann durch die acute Ausschaltung grosser Lungenabschnitte vom Lungengaswechsel. Der Verlauf der Fränkel'schen Pneumonie gestaltet sich beim Phthisiker gemäss ihrer Eigenschaft als Mischinfection sehr häufig ganz atypisch.

In dem folgenden Falle, der als Paradigma der Diplokokken-Mischinfection gelten kann, trat keine Krisis ein; das Fieber endigte lytisch, zwei Monate nach Beginn der Pneumonie. Patient bot vor der Erkrankung an Pneumonie keinerlei phthisische Symptome dar; diese entwickelten sich mit zunehmender Deutlichkeit aus dem Ablauf des acuten Lungenleidens.

Fall 27.

Michael Cz., 39 Jahre alt, aufgenommen den 26./VIII. 1893. Nr. 245.

Anamnese: Vor $1^1/_2$ Jahren hatte Patient eine exsudative Pleuritis, Anfang August dieses Jahres eine heftige Enteritis.

Status: Keine sicher nachweisbare Dämpfung. In der linken Lungenspitze vereinzelte knackende Geräusche, in der linken mittleren Axillarlinie vesiculäre Rhonchi. Kein Sputum.

Die leicht febrile Temperatur steigt staffelförmig in einigen Tagen auf 39^0 und hält sich eine Woche auf dieser Höhe. Gleichzeitig entwickeln sich die physikalischen Symptome einer Pneumonie. Patient fängt an, ein klebendes, schleimiges mit Eiterstreifen durchzogenes Sputum zu expectoriren, in welchem T.B. G. 5 und Fränkel'sche Diplokokken erscheinen.

Agar-Cultur: Nahezu Reincultur Fränkel'scher Diplokokken.

Der eine Woche dauernden Continua schloss sich nun ein $1^1/_2$ Monate dauernder fieberhafter Zustand an, das Bild einer Lungentuberculose mit activer Mischinfection.

Epikrise: Die Wechselwirkungen der primären Tuberculose und der secundären Diplokokkeninfection spiegeln sich einerseits in dem abnormen lang hingezogenen Verlauf der Pneumonie, andererseits in dem Ausbruch

der tuberculösen Phthise wieder, die mit Fieber, Nachtschweissen, Entkräftung dem acuten Stadium der Secundärinfection sich anschloss.

Oft ist der Verlauf der Diplokokkeninfection bei Phthisikern noch ungünstiger, wie in diesem Falle, indem ein Recidiv dem anderen folgt.

Passive Diplokokkenmischinfectionen gehören jedenfalls zu den grössten Seltenheiten. Vorübergehend mögen diese Bakterien, ohne Fieber zu erregen, in den feinsten Bronchieen und den Lungen vorkommen, aber nur dann, wenn eine pneumonische Erkrankung vorausgegangen ist. Sie nehmen demnach als Secundärbakterien eine ganz andere Stellung ein als die Streptokokken.

Vielfache active Mischinfection.

Phthisiker, die an einer activen Mischinfection leiden, werden häufig von einer zweiten bezw. dritten Infectionskrankheit befallen, aus welcher dem bereits schwer Kranken eine weitere Gefahr erwächst. Es ist ja bekannt, dass fiebernde Phthisiker, von einer Influenza oder Pseudoinfluenza betroffen, oft rasch dahinsterben, während Leichtkranken dieselbe Infection weniger gefährlich ist.

Zu den vielfachen Mischinfectionen möchte ich alle Fälle mehrfacher Complicationen nicht zählen, sondern nur solche, bei denen die gleichzeitige und nachhaltige active Betheiligung mehrerer Bakterienarten sich aus dem bakteriologischen und event. klinischen Befunde erweisen lässt.

Aus Sectionen geht hervor, dass bei den activen Streptokokken-Mischinfectionen die Secundärbakterien neben den T.B. im Gewebe selbst sitzen und daselbst sich mehr oder weniger unabhängig von einander entwickeln. Die Giftproduction wird deshalb auch ungestört vor sich gehen, ebenso wie die Resorption der Toxine, wenn die resorbirende Thätigkeit der Gewebe erhalten ist. Besonders lehrreich ist der erste der folgenden Fälle. Es handelt sich um eine Tetragenus-Streptokokken-Complication. Die Tetragenus-Mischinfection wurde von R. Koch schon vor vielen Jahren beobachtet. Sie bedarf mit Rücksicht auf die Pathogenität der Bakterienart unserer Aufmerksamkeit.

Fall 28.

Ferdinand Sch., 40 Jahre alt, aufgenommen den 20./VI. 1892. Nr. 250.

Anamnese: 1890 hütete Patient 8 Wochen das Bett wegen einer Pleuritis. Von da ab hatte er sehr häufig Hämoptoë; auch sein quälender Husten und der oft blutig gefärbte Auswurf datiren aus jener Zeit.

Status: Relative Dämpfung mit tympanitischen Stellen rechts vorn bis 4. Rippe, hinten bis Mitte der Scapula; links vorn bis Clavicula, hinten bis Spina scapulae.

Ueber der rechten Lungenspitze und 2. Rippe amphorisches Athmen und Anblasegeräusch, über dem Mittel- und Unterlappen unbestimmtes, über dem linken Oberlappen scharfes Athmen.

Links in beiden Lappen feines Knattern, über der 2. Rippe grossblasige Rhonchi; im rechten Mittel- und Unterlappen Crepitiren.

An eitrigem Sputum werden täglich 10—50 ccm ausgeworfen; in ihm stellte Dr. Frosch T.B. G. 4—7 und Tetragenus nahezu in Reincultur fest.

Während des ersten Aufenthaltes im Institut bestand kein Fieber. Beim Wiedereintritt am 24./X. erreichte die Temperatur, welche häufig den Typus inversus darbot, einmal 39^0, während sie sonst zwischen $38 \cdot 0^0$ und $38 \cdot 5^0$ schwankte.

Im physikalischen Befund treten während des Verlaufes keine wesentlichen Aenderungen ein.

Exitus letalis tritt am 12./XI. 1892 ein.

Obductionsbefund: Die linke Lunge lässt sich leicht herausheben. Im Oberlappen finden sich zwei grosse Cavernen mit schmierigem Inhalt und pleuralwärts minimal dünnen Wänden. Das noch stehende Gewebe des Oberlappens und des oberen Theiles des Unterlappens ist mit erbsen- bis bohnengrossen käsigen Knoten dicht besät. Die Umgebung der meisten Knoten ist schiefrig indurirt. Im Unterlappen findet sich eine derb infiltrirte, luftleere und schwarzrothe Partie von der Grösse eines Hühnereies, aus welcher sich durch gelinden Druck blutige Flüssigkeit ausquetschen lässt. Die rechte Lunge ist total und sehr fest verwachsen; der Oberlappen durchsetzt mit faustgrossen und kleineren Cavernen, die miteinander communiciren. An den fetzigen Wandungen haftet eine Membran dicker Schmiere; in den Höhlen findet sich reichlich mit käsigen Bröckeln untermischter Eiter. Im Unter- und Mittellappen liegen die Verhältnisse ähnlich wie im Oberlappen, aber die Cavernen sind kleiner.

Im Mesoaryum sieht man flache, schmierig belegte, tuberculöse Ulcera. Die Bronchialdrüsen sind stark intumescirt und marmorirt; auch tuberculöse Dickdarmgeschwüre sind vorhanden; der Blinddarm ist in käsige Massen wie eingemauert. Fettige Muskatnussleber.

Bakteriologische Untersuchung der Lungen.

Der Caverneninhalt enthält vielfach nahezu Reincultur von Tetragenus (Frosch); auch Streptokokken sind vorhanden. Tetragenus wiegt im Agar-Ausstrich so vor, dass an seiner hervorragenden Betheiligung an der Mischinfection nicht zu zweifeln ist.

Die Schnittuntersuchung der Lungen dieses Patienten wird so gründlich wie möglich und nach allen Methoden vorgenommen, weil der Tetragenus seiner Grösse und leichten Färbbarkeit wegen überall leicht nachweisbar ist.

Zunächst wurden Schnitte aus einer luftleeren Lungenpartie 12—24 Stunden in Ziehl'scher Lösung gefärbt, entfärbt und ebenso lange in sehr verdünnter Methylenblaulösung nachgefärbt; concentrirtere Methylenblaulösungen überfärben den Tetragenus leicht.

Die Alveolen, deren Contouren sich stellenweise eben erkennen lassen, sind vielfach mit Tuberkelbacillenzöpfen ausgefüllt, und die Septa in solchen aufgegangen; dazwischen erscheinen wenige Zellkernschollen. Die Bronchial-

wände bergen zahlreiche Tuberkelbacillen und auch in Gefässwandungen kommen sie vor; scharf umschriebene Tuberkel sind selten. In dem Schnitte zerstreut finden sich zahlreiche nekrotische Herde. Im Inneren derselben sind massenhaft Tuberkelbacillen, nach der Peripherie hin nehmen sie ab und vor der äussersten Granulationsschicht verschwinden sie ganz. Tuberculöse Herde jüngeren Datums sind vielfach von einem Kranz von Tetragenus umfasst; auch drängt er sich in schmalen Zügen bis in nekrotische Partieen hinein (siehe Taf. III, Fig. 3). Da es mir nie gelungen war, ein ähnliches Verhalten bei anderen Mikroorganismen zu entdecken, so interessirte diese Eigenschaft des Tetragenus besonders. Er verschont kein Gewebe, auch das derbste und schiefrig indurirtes nicht. In Lungengewebe mit erhaltener, alveolärer Structur liegen Tuberkelbacillen, Tetragenus und an einigen Stellen auch noch Streptokokken durcheinander (siehe Taf. III, Fig. 2). Neben Alveolarepithelien und Epitheloidzellen erscheinen Leukocyten.

Die Untersuchung der mit verdünntem Methylenblau allein gefärbten Schnitte derselben Schnittserie ergiebt nichts Besonderes. Die nach Weigert behandelten Präparate zeigen, dass entzündliche exsudative Vorgänge neben den tuberculösen vorkommen. Die Alveolen der nächsten Umgebung von Tetragenusanhäufungen sind oft der Sitz eines zarten Fibrinnetzes. Fibrinöse Exsudation findet sich aber auch entfernt von Tetragenus.

Im Allgemeinen gehen die Mikroorganismen, unseren Schnitten nach, denselben Weg, welchen der Kohlenstaub macht. Die ersten Ansiedlungsstätten sind meist die Umgebung der Bronchien. Längs den Alveolarsepten geht dann die Infection nach allen Richtungen weiter bis in die Pleura, die Gefässe u. s. w. Die Tuberkelbacillen halten meist mit den anderen Bakterien Schritt (siehe Taf. III, Fig. 2). Der Tetragenus ist überall stark vertreten. Auf ganz wenigen Punkten konnte nur er allein nachgewiesen werden; Streptokokken traf ich nie in peribronchitischen Herden, sondern nur in den Alveolen, wo auch die Tuberkelbacillen häufiger allein sich finden.

Epikrise: In welchem Verhältniss steht nun der klinische Verlauf des vorliegenden Falles zu der localen Erkrankung?

Die Erkrankung des Patienten begann mit einer Pleuritis $1^1/_2$ Jahre vor dessen Tod. Bis kurz vor dem Tode hatte Patient kein Fieber, der Auswurf war gering, die physikalischen Erscheinungen liessen auf eine ausgedehnte Erkrankung beider Lungen schliessen. Die Temperaturen, welche während des letzten Aufenthaltes im Institut notirt wurden, überstiegen $38 \cdot 6^0$ nur einmal. Locale und Allgemeinsymptome correspondiren hier gar nicht miteinander. Bei so rasch verlaufenden Mischinfectionen sind die Allgemeinsymptome sonst regelmässig schwerer als hier, und aus den weitgehenden Zerstörungen der Lunge würde man auch auf schwerere klinische Symptome schliessen. Weder die Complication einer Tuberculose mit einer ausgebreiteten Streptokokkeninfection, noch eine acute Lungentuberculose würden ein gleiches Krankheitsbild herbeiführen. An der engen Beziehung der Tetragenusinfection zu dieser abnormen Verlaufsart der Phthise kann deshalb kaum ein Zweifel herrschen. Der Tetragenus scheint weniger toxisch, als local destruirend zu wirken.

Der Nachweis von Streptokokken und Tetragenus im Lungengewebe berechtigt auch vom klinischen Standpunkte, diesen Fall den vielfachen Mischinfectionen einzureihen.

Fall 29.

J., 35 Jahre alt, aufgenommen am 16./V. 1893. Nr. 112.

Anamnese: Vor 3 Jahren Hämoptoë, daran anschliessend Fieber und Husten; ersteres hielt 3 Wochen an, der Auswurf war sehr reichlich. Patient hat bereits 33 Pfund an Gewicht abgenommen; in der letzten Zeit traten oft Schüttelfröste und hohes Fieber auf.

Status: Relative Dämpfung über dem linken Oberlappen, stellenweise mit tympanitischem Beiklang.

Ueber dem linken Oberlappen broncho-vesiculäres Inspirium und hauchendes Exspirium, über dem linken Unterlappen und rechts oben scharfes Vesiculärathmen.

Ueber dem linken Oberlappen knatternde Rhonchi, über dem Unterlappen vesiculäre Rhonchi und Rauhigkeiten.

Der copiöse Auswurf ist eitrig, zäh und schaumig, enthält T.B. G. 3, Streptokokken und Influenzabacillen.

Das remittirende Fieber hält sich auf mässiger Höhe.

Im Verlauf der Krankheit wird das Athmungsgeräusch von der linken Spitze bis 3. Rippe bronchial, die knatternden Rhonchi werden selten; hinten links reicht die Dämpfung bis zur Spina scapulae, nach Hustenstössen treten wenige Rhonchi auf. Rechts über der Spitze ist zu scharfes, vesiculäres Athmen und ab und zu ein knatternder Rhonchus zu hören.

Die Temperatur ist vom 5./VII. ab normal. Im Sputum sind keine Influenzabacillen mehr, Streptokokken nur zu wenigen Colonieen und T.B. G. 3.

Patient verlässt gebessert das Institut.

Bakteriologische Untersuchung des Sputums bei der Aufnahme. Das eitrige Sputum enthält im Trockenpräparate T.B. G. 3. Influenzabacillen und wenige Streptokokken finden sich auch im gewaschenen Sputum.

Nach Kitasato wachsen auf Blut-Agar Influenzabacillen in Reinculturen, auf Agar wenige Streptokokkencolonieen.

14 Tage später hat das Sputum eitrig-schleimige Consistenz. In einzelnen Theilen desselben kommen keine oder wenige T.B. vor, in anderen G. 10, in Büscheln liegend, oft auch zahlreiche Exemplare parallel nebeneinander. Das Sputum zerfliesst beim Schwenken in sterilisirtem Wasser beinahe ganz.

Nach Pfeiffer wächst auf Blut-Agar und Glycerin-Agar nichts; auf letzterem Nährboden nach Kitasato Streptokokken.

Bei weiteren zwei Untersuchungen fanden sich im Trockenpräparat immer noch vereinzelt Influenzabacillen, sie waren aber nicht mehr culturell zu gewinnen. Die Streptokokken waren weniger spärlich und sowohl nach Kitasato, als auch nach Pfeiffer zu züchten.

Epikrise: Der Anamnese nach brachte eine ausgedehnte postpneumorrhagische Infection den Patienten in höchste Lebensgefahr; unter lang andauerndem Fieber schwanden Körpergewicht und Kräfte rasch. Beim

Eintritt in das Institut hatte den Patienten bereits eine zweite Complication durch Acquisition der Influenza betroffen, die sich lange Zeit in dem charakteristischen Sputum zu erkennen gab und der Heilung des Kranken erhebliche Schwierigkeiten bereitete.

Unter „vielfache Mischinfection" wird der Fall aufgeführt, weil die Secundärinfectionen sowohl durch Streptokokken als auch durch Influenzabacillen den Verlauf der Phthise für längere Zeit ungünstig gestalteten.

Fall 30.

Robert M., 23 Jahre alt, aufgenommen den 23./VI. 1893. Nr. 146.

Anamnese: Vor 8 Tagen erkrankte Patient plötzlich unter Frösteln und Fieber. Es stellten sich Husten, Auswurf und Nachtschweisse ein.

Status: Rechts vorn relative Dämpfung von der Spitze bis 3. Rippe, links bis 5., hinten rechts, von der Spitze bis Basis, links bis Angulus scapulae. Ueber der rechten Lunge Bronchialathmen mit Ausnahme der vorderen unteren Partieen.

Links vorn broncho-vesiculäres bis bronchiales Athmen über dem Oberlappen, hinten ebenfalls. Ueber dem Unterlappen ist das Athmungsgeräusch scharf vesico-bronchial, fern klingend. In allen Dämpfungsbezirken Knattern zu hören. In der rechten mittleren Axillarlinie auf der Höhe der 4. Rippe pleuritisches Schaben.

Das Sputum ist spärlich, sehr zäh, nicht schaumig, eitrig schleimig; enthält T.B. G. 5. Ps. J.B. und seltene Streptokokken.

Das Fieber ist remittirend, sehr hoch.

Patient hat grosse Schwierigkeiten, auch nur wenige Sputa zu expectoriren, da sie sehr zäh sind. Ausserdem werden die Kräfte zusehends consumirt und die Expectorationsfähigkeit damit nahezu aufgehoben.

Die bakteriologischen Sputumuntersuchungen ergeben in den letzten Tagen vor dem am 13./VII. erfolgenden Exitus folgendes Resultat: Trockenpräparate: Keine T.B. Ps. J.B. und Streptokokken.

Züchtungen auf Blut-Agar: Pseudoinfluenzabacillen nahezu in Reincultur, auf Agar: wenige Streptokokkencolonieen.

Dem bakteriologischen Befunde nach handelte es sich im Wesentlichen um eine Pseudoinfluenzamischinfection, die, wie der Anamnese zu entnehmen ist, wahrscheinlich 8 Tage vor dem Eintritt unter Frösteln und Fieber einsetzte.

Obductionsbefund: Abgemagerte Leiche. Im linken Pleurasack 300 ccm blutig seröser Flüssigkeit mit Fibrinflocken. Tuberculöse Knötchen auf der Pleura. Die rechte Lunge ist in ihrer ganzen Ausdehnung verwachsen. Die linke Lunge hat das doppelte Volumen wie die rechte. Im Oberlappen findet sich eine wallnussgrosse, glattwandige Caverne mit flüssigem, käsige Bröckel führendem Inhalt. Die von aussen durchfühlbaren, bis wallnussgrossen Knoten erweisen sich auf dem Querschnitt als verkäst. Ober- und Unterlappen von solchen käsigen Knoten durchsetzt. Die Tuberculose des Unterlappens ist jüngeren Datums als die des oberen.

Der rechte Oberlappen ist lufthaltig. Im Unter- und Mittellappen wechseln Bronchiectasen, Cavernen, schiefrig indurirte Partieen und käsige Herde lebhaft mit einander ab.

Die Milz ist gross, brüchig; die Nieren sind vergrössert, auf dem Querschnitt trübe. Gehirn, Herz und Leber ohne Veränderungen von anatomischer Bedeutung. Die Kehlkopfschleimhaut stellenweise infiltrirt und ulcerirt.

Bakteriologische Untersuchung der Lungen.

Im Bronchialeiter massenhaft Pseudoinfluenzabacillen, auf Blut-Agar: Reincultur von Ps. J.B. gewachsen. Agar: steril geblieben.

Im Caverneninhalt: Massenhaft T.B. und Streptokokken, keine Ps. J.B.

Cultur aus Caverneninhalt auf Blut-Agar: Streptokokken, keine Ps. J.B.

Die Streptokokken bilden in Bouillon einen körnigen Bodensatz und keine Trübung.

Die Ps. J.B. wurden auf Tauben- und Menschenblut-Agar gezüchtet. Sie bildeten besonders auf Menschenblut lange Scheinfäden. In der 2. Generation auf Menschenblut waren die Scheinfäden weniger gut entwickelt als in erster auf Taubenblut.

Schnittuntersuchungen.

Das Lungengewebe ist mit Tuberkeln dicht besät. Zwischen den einzelnen Tuberkeln lebhafte Zellproliferation. T.B. sind massenhaft vorhanden, nur die pigmentirten, schiefrig indurirten Partieen sind ganz frei von T.B. oder führen solche in wenigen Exemplaren.

Viele Alveolen haben fibrinöses Exsudat und in wenigen erblickt man Streptokokken in langen Ketten, fast ausnahmslos aber in Gesellschaft von T.B.

Epikrise: Dieser Fall könnte auch unter den Streptokokkenmischinfectionen abgehandelt werden, doch erscheint mir die Pseudoinfluenzamischinfection als die wichtigere, weil offenbar sie den raschen Ausgang herbeiführte. Patient hatte noch bis zur Grippeinfection mit seiner ausgedehnten Tuberculose gearbeitet, ohne das Gefühl, schwer krank zu sein. Dieser Umstand schliesst eine active Betheiligung der Streptokokken nicht ganz aus, aber jedenfalls war sie gering. Mehr Wahrscheinlichkeit hat die Annahme, dass ein leicht hectisches Fieber schon lange bestanden, welches bekanntlich oft unbemerkt bleibt, die Kranken wenig belästigt.

Passive Streptokokkenmischinfection.

Fall 31.

Frau Sch., 43 Jahre alt, aufgenommen den 31./V. 1893. Nr. 123.

Anamnese: Die Patientin ist tuberculös belastet. Seit zwei Jahren ist sie im Anschluss an eine Hämoptoë nicht mehr bei früherer Gesundheit. Sie hustet seither, hat Auswurf und Nachtschweisse.

Status: Relative Dämpfung über beiden Oberlappen. Ueber dem linken Oberlappen und der rechten Spitze Bronchialathmen. In den übrigen Lungenpartieen ist das Athmen scharf vesiculär. Links über der 2. und 3. Costa grossblasiges Rasseln. Knattern im linken und der oberen Hälfte des rechten Oberlappens.

Das Sputum ist ziemlich copiös, enthält T.B. G. 6 und Streptokokken
Patientin fiebert etwas. Das Fieber hat remittirenden Charakter.

Im Verlauf änderte sich der physikalische Befund nicht erheblich, hin
gegen das Curvenbild. Anfangs war die Temperatur Morgens normal, Abends
erreichte sie 38°, dann stieg sie langsam und hielt sich 2 Monate lang vo
dem Eintritt der am 17./IX. 1893 erfolgenden tödtlichen Blutung auf 37·5°
Morgens und 39° Abends.

Die häufig ausgeführten Sputumuntersuchungen ergaben: Ausstrich-
präparate: T.B. G. 6, Streptokokken.

In gewaschenen Partikeln sind die Streptokokken seltener als in un
gewaschenen, sie stammen also nicht alle aus der Lunge selbst.

In Culturen
nach Pfeiffer auf Glycerin-Agar } einige wenige Streptokokkencolonieen,
„ „ „ Blut-Agar }
nach Kitasato auf Glycerin-Agar } steril.
„ „ „ Blut-Agar }

14 Tage später, am 1./VIII. konnten nach Pfeiffer wenige Strepto-
kokkencolonieen gewonnen werden. Am 15./IX., kurz vor dem Exitus ent-
hielt das Sputum T.B. G. 3, Streptokokken im Trockenpräparat. Culturell
nach Pfeiffer: Streptokokken in wenigen Colonieen.

Epikrise: Trotzdem es sich in diesem Fall um eine mit ziemlich
hohem Fieber einhergehende Phthise handelte und Streptokokken nach der
Pfeiffer'schen Methode im Sputum nachgewiesen wurden, durfte keine
active Mischinfection angenommen werden. Hätte eine active Mischinfection
vorgelegen, wäre das Fieber ein durch die Streptokokken hervorgerufenes
gewesen, so würden sich culturell viel mehr Streptokokken haben nachweisen
lassen, vor Allem aber wären auch die nach der Kitasato'schen Methode
angelegten Culturen nicht steril geblieben. Dies deutete mit Sicherheit
darauf, dass die Streptokokken des Sputums sich demselben erst auf dessen
Passage der Luftwege beigemengt hatten.

Es lag hier ein hectisches Fieber, eine active Tuberculose mit einer
passiven Mischinfection vor.

Die Fiebercurve der letzten 2 Monate vor dem Tode mit den Re-
missionen auf 37·5 deutete ebenfalls auf den tuberculösen Ursprung des
Fiebers. Aehnliche Curvenbilder kommen auch bei gemischtem, septisch-
hectischem Fieber vor, die Betheiligung eines septischen konnte aber durch
die Culturen ausgeschlossen werden.

Obductionsbefund: Beide Lungen durch zarte Adhäsionen mit der
Pleura verwachsen. Die Bronchien enthalten schaumiges Blut. Die kleinsten
Bronchien sind durch dasselbe verstopft.

Die linke Lunge zeigt im Oberlappen eine kinderfaustgrosse Caverne,
im Unterlappen sitzt eine solche von Wallnussgrösse. Im Oberlappen finden
sich zahlreiche käsige Knoten, im Unterlappen spärliche.

Die rechte Lungenspitze weist eine nussgrosse Caverne auf; in ihrer
Umgebung befinden sich mehrere tuberculöse Knoten. Unter- und Mittel-
lappen sind frei.

Die Milz ist stark vergrössert, sehr weich und blutreich.

Stauungsniere und Leber. Tuberculöse Coecalgeschwüre. Längs der Ileopsoasmuskeln Senkungsabscesse, die von einer alten Caries des 3. Lendenwirbels herstammen.

Bakteriologische Untersuchung von Caverneninhalt.

T.B. Streptokokken. Culturell nichts gefunden. In Trockenpräparaten von Lungensaft Streptokokken. Culturell nur in einem Agar-Röhrchen wenige Streptokokkencolonieen.

Schnittuntersuchung.

In lufthaltigen Lungentheilen von nahezu normalem makroskopischem Aussehen finden sich mikroskopisch kleine Tuberkel, die keine Neigung zu Nekrose zeigen, lymphoide, epitheloide und reichlich Riesenzellen führen. T.B. findet man nach Ziehl nur in vereinzelten Exemplaren. Auch in einigen Riesenzellen sind T.B. vorhanden.

In Grenzgebieten makroskopisch nachweisbar kranken und scheinbar gesunden Gewebes trifft man ziemlich reichlich Tuberkel mit nekrotischem Centrum an. Die Tuberkel führen auch hier Riesenzellen. Nirgends sind Streptokokken im Lungengewebe. Alveolen von Lungentheilen, in welchen weder makroskopisch noch mikroskopisch tuberculöse Veränderungen nachweisbar sind, erscheinen vollgepfropft mit Blutkörperchen und Alveolarepithelien.

In bronchopneumonischen Herden, welche schon makroskopisch als solche sich distinct von der alveoläre Structur darbietenden Umgebung abheben, traf man sehr viel Blutfarbstoffschollen, epitheloide und Riesenzellen mit wenigen T.B. an. Diese Herde müssen als Aspirationsherde aufgefasst werden, denn sie waren lobulär und von normalem Lungengewebe umgeben. Lymphogene tuberculöse Herde konnten sie nicht sein. Von der terminalen Blutung rührten sie nicht her, sie waren älteren Datums.

Schaumiges Blut führende Lungenpartieen der Unterlappen wurden ausser nach der Ziehl'schen Methode auch nach Kühne untersucht, weil es sich darum handelte, wenn möglich auch Einzelexemplare von Bakterien, die mit dem aspirirten Blut verschleppt sein konnten, daselbst nachzuweisen. In den mit Blutkörperchen, Leukocyten und Alveolarepithelien erfüllten Alveolen T.B. und Streptokokken.

Epikrise: Durch Aspiration mussten die Infectionskeime bei der Blutung verschleppt worden sein. Durch den Nachweis der Verschleppung von Infectionskeimen in gesunde Lungenpartieen findet das nach Hämoptoën auftretende Fieber seine Erklärung.

Die Annahme einer passiven Mischinfection wird durch die Schnittuntersuchung bestätigt. Streptokokken fanden sich nur da in Lungentheilen, wo sie vom Blutstrom hin verschleppt worden waren; ursprünglich hielten sie sich bloss in Höhlen auf, wo ihre Anwesenheit — wenn die Cavernenwandungen so derb sind wie hier — sehr selten von Fieber begleitet sein dürfte.

Fall 32.

Christine A., 42 Jahre alt, aufgenommen am 31. V. 1893. Nr. 122.

Anamnese: Patientin ist sehr wahrscheinlich tuberculös belastet. Seit $1^1/_2$ Jahren fühlt sie sich krank, hustet, hat Auswurf und Nachtschweisse.

Status: Relative Dämpfung rechts vorn von der Spitze bis 4. Costa, hinten bis Mitte der Scapula, links über der Clavicula, hinten über der Fossa supraspinata. Im Bereich der Dämpfung ist das Athmungsgeräusch überall sehr scharf, das Exspirium verlängert und von reichlichem Knattern begleitet. Die inspiratorischen Rhonchi sind seltener. Patientin hat leicht febrile Temperaturen. Das Sputum ist eitrig, copiös, T.B. G. 10, Streptokokken. Die Streptokokken finden sich in geringer Anzahl auch im gewaschenen Sputum.

Agar-Cultur nach Pfeiffer: steril.

Agar-Cultur nach Kitasato: wenige Streptokokkencolonieen.

Dieses Untersuchungsresultat wiederholte sich lange während des Institutsaufenthaltes, bis das Sputum anfing unter Verminderung der T.B. geringer zu werden und nach und nach ganz auszubleiben, nachdem mehrere Male T.B. in demselben gefehlt hatten.

Dieser Fall ist den passiven Mischinfectionen trotz bestehender subfebriler Temperaturen und Streptokokkennachweis zuzuzählen.

Epikrise: Das vorhandene Fieber rührte sicherlich nicht von der Secundärinfection her. Nach Pfeiffer untersucht, blieb der Agar steril, nach Kitasato mit Ausstrich eines Sputumflöckchens — also in bedeutender Concentration — entwickelten sich nur wenige Colonieen. Bei activen Mischinfectionen wäre ein solches Untersuchungsresultat aussergewöhnlich und jedenfalls nur vorübergehend einmal beim Beginn des septischen Fiebers erhältlich.

Die Sputumuntersuchungen müssen deshalb bei allen fiebernden Kranken öfters vorgenommen werden, bis ein endgültiges Urtheil gefällt wird.

In unserem Falle handelte es sich um eine fieberhafte Tuberculose, verbunden mit passiver Mischinfection, was der Erfolg der specifischen Behandlung zeigte, die, auf die bakteriologische Diagnose sich stützend, eingeleitet wurde und nach kurzer Zeit die Heilung herbeiführte. Das Fieber wich den Tuberculininjectionen sehr rasch, etwas langsamer schwanden die Tuberkelbacillen. Ich beobachtete die Patientin nach dem Austritt aus dem Institut für Infectionskrankheiten noch mehrere Monate hindurch und überzeugte mich dabei von der endgültigen Heilung.

Während einer Grippeepidemie hatte Patientin vorübergehend Fieber und Auswurf. Letzterer enthielt keine T.B. Auf diagnostische Injectionen blieb die Temperatur normal. Die bakteriologische Sputumuntersuchung allein gestattete hier einen Schluss auf die Art des Fiebers, das als tuberculöses erkannt, leicht durch Tuberculininjectionen beseitigt wurde.

Ohne bakteriologische Sputumuntersuchung blieb die Ursache des Fiebers unerkannt. In dem Zweifel, ob das Fieber ein hectisches, ein septisches oder ein gemischtes sei, wäre die richtige Therapie nicht getroffen worden. Tuberculöse mit rein hectischem Fieber haben selten namhafte Vortheile von einer klimatischen oder von irgend einer anderen nicht specifischen Therapie.

Fall 33.

Emma K., 24 Jahre alt, aufgenommen den 23./VIII. 1892. Nr. 323.

Anamnese: Patientin, von tuberculöser Heredität frei, ist nie krank

gewesen. Vor 14 Tagen abortirte sie. Kommt mit peritonitischen Erscheinungen in's Institut.

Status: Ueber der rechten Lungenspitze relative Dämpfung und broncho-vesiculäres Athmen, das an einer Stelle eher bronchial ist.

Rechts hinten und vorn über der Spitze grossblasige Rhonchi. Auswurf fehlt.

Patientin hat 3 Tage hohes septisches Fieber, die letzten 4 Tage vor dem Tode subfebrile Temperaturen.

Exitus letalis tritt am 30./VIII. 1892 ein.

Obductionsbefund: Die linke Lunge ist im ganzen Umfange, die rechte nur an der Spitze mit der Pleura costalis verwachsen. In der rechten Lungenspitze findet sich eine wallnussgrosse, mit schleimigem Eiter gefüllte Caverne, die mit keinem Bronchus zu communiciren scheint; in der linken Lungenspitze sind einige harte Knoten zu fühlen.

Die Bauchhöhle ist mit Eiter gefüllt; die Nieren sind geschrumpft. Die übrigen Organe zeigen keine anatomisch nachweisbaren Veränderungen.

Bakteriologische Untersuchung des Caverneninhalts: Massenhaft T.B. und Streptokokken.

Schnittuntersuchung: Die Hälfte der dickwandigen Caverne wird gehärtet und geschnitten.

Der Cavernenwandquerschnitt weist bei schwacher Vergrösserung mehrere deutlich abgegrenzte, concentrische Schichten auf; an die äusserste, derbfaserige Bindegewebsschicht schliesst sich nach aussen ziemlich normal aussehendes, respirirendes Lungengewebe an, nach innen folgt auf die Faserschicht eine Zone spindelzellenführenden Bindegewebes, die weiter begrenzt ist von einer breiten ausschliesslich Epitheloidzellen führenden Schichte. Hierauf folgen grosse und kleine Kernschollen und als innerste Lage Detritus. In die Zone der Epitheloidzellen springt da und dort ein mehr oder weniger abgegrenzter T.B.-haltiger nekrotischer Herd vor, sonst finden sich hier nur am Rand der Kernschollen T.B., aber in ganz wenigen Exemplaren.

Die innerste nekrotische Lage kennzeichnet sich durch ihre Rosafarbe; hier findet man zahlreiche T.B. und zwischendurch Streptokokken in langen Ketten.

Epikrise: Der Anamnese nach hatte Patientin niemals Symptome einer Phthise dargeboten. T.B. und Streptokokken waren in einer Caverne durch deren dicke, derbe Wandungen von der Lymph- und Blutcirculation abgeschnitten. Das Fehlen jeglicher klinischer Allgemeinsymptome einer bestehenden Lungenerkrankung ist deshalb begreiflich. Ob die Caverne mit einem Bronchus communicirte, wurde nicht festgestellt; doch scheint es nicht der Fall gewesen zu sein, weil Patientin angab, nie Husten und Auswurf gehabt zu haben.

Bei alten cavernösen Phthisen, wo keine anderen Symptome einer Lungenerkrankung bestehen als spärliches Morgensputum, findet man vielfach keine Streptokokken, sondern entweder nur T.B. oder T.B. und Staphylokokken, letztere oft in Reincultur, worauf später nochmals hingewiesen werden soll.

Fall 34.

Paul A., 21 Jahre alt, aufgenommen den 27./VI. 1893. Nr. 155.

Anamnese: Keine Heredität vorhanden. Vor einem halben Jahre erkrankte Patient an langdauerndem Bronchialkatarrh, Pleuritis tuberculosa und Pericarditis. Seit 14 Tagen leidet er an Heiserkeit, Dyspnoë und lebhaftem Husten.

Status: Ueber der ganzen linken Lunge relative Dämpfung, rechts über der Spitze kurzer Schall.

Das Athmungsgeräusch wird über der ganzen linken Lunge durch Knattern verdeckt, rechts vorn oben ist es bronchial.

Ueber der rechten Spitze hört man Rauhigkeiten, über der linken Lunge überall Knattern.

Der Auswurf enthält T.B. G. 10 in Haufen und Streptokokken.

Patient ist fieberfrei.

Status beim Abgang: Ueber dem linken Oberlappen relative Dämpfung und reichliches Knattern. Im Unterlappen rauhes, scharfes Vesiculärathmen, ab und zu nach Hustenstössen Knattern. In der rechten Spitze vorn und hinten sehr scharfes Athmen, nach Husten Rauhigkeiten und zuweilen crepitirende Rhonchi.

Bakteriologische Untersuchung des Sputums: Am 3./VII. T.B. G. 10 in Haufen. Auf Glycerin-Agar wachsen wenig Streptokokkencolonieen.

Am 16./VII. T.B. G. 7. Einige Streptokokken, die auch auf Glycerin-Agar nur wenige Colonieen ergeben.

Epikrise: Dem bakteriologischen und klinischen Befunde nach — es bestand kein Fieber — lag hier keine active Mischinfection vor. Aus der physikalischen Untersuchung ging hervor, dass eine ziemlich ausgedehnte Bronchitis vorhanden war, worauf auch die Anamnese hindeutet; die im Sputum gefundenen Streptokokken dürften wohl bronchialen Ursprungs gewesen sein. Waschung des Sputums nach Kitasato hätte darüber entscheiden können, doch wurde sie versäumt.

Fall 35.

Emilie K., 23 Jahre alt, aufgenommen den 1./V. 1893. Nr. 81.

Anamnese: Tuberculöse Heredität ist nicht vorhanden. Seit Weihnachten leidet Patientin an Husten und Auswurf; hat auch etwas Bluthusten und seit 8 Tagen Nachtschweisse.

Status: Vorn beiderseits Dämpfung bis 2. Rippe, hinten rechts bis Spina scapulae, links bis zur Mitte der Scapula.

Im Bereich der Dämpfung scharfes Inspirium, sowie verlängertes und verschärftes Exspirium; ebenda feineres und gröberes Knattern.

Der spärliche Auswurf enthält T.B. G. 6, Streptokokken und Influenzabacillen.

Das vorübergehende Fieber rührte von der Influenza her, es kam und schwand mit den Influenzabacillen.

Im Verlauf der Krankheit sind an den Lungen keine weiteren Veränderungen wahrgenommen worden; die Temperaturen blieben normal. Die

culturell nachgewiesenen Streptokokken waren sehr spärlich vertreten, wie das bei passiven Mischinfectionen die Regel bildet.

Bakteriologische Untersuchung des Sputums.

Das eitrig-schleimige Sputum sieht gelbgrün aus und sinkt zum Theil in Wasser nicht unter. Ungewaschene nicht sinkende Theile enthalten nach dem Trockenpräparat ziemlich reichlich Diplo- und Streptokokken, ebenso gewaschene, die auch vereinzelte Influenzastäbchen aufweisen.

Eine Cultur auf Blut-Agar ergab keine Influenzabacillen, aber einige Streptokokkencolonieen, eine Cultur auf Agar hatte dasselbe Resultat.

Die im Wasser untersinkenden Sputumballen wurden ebenfalls auf Agar und Blut-Agar untersucht; auf beiden Nährböden erhielt man nach Kitasato wenige Streptokokkencolonieen, nach Pfeiffer nichts. Die folgenden Untersuchungen ergaben ähnliche Resultate. Sie unterscheiden sich nur darin, dass aus den untersinkenden T.B.-haltigen Eiterpartikeln nach Kitasato stets, nach Pfeiffer selten Streptokokken gezüchtet werden konnten.

Epikrise: Die Resultate der Kitasato'schen Methode machen hiernach den Eindruck grösserer Genauigkeit. Da die Patientin bis auf eine kurze Zeit während der Influenzainfection fieberfrei war, konnten die Streptokokken, welche in nachgewiesenermassen aus der Lunge stammendem Sputum sich fanden, in der Lunge selbst keine wesentliche Rolle spielen; sie vegetirten als Eitererreger in Geschwürswandungen. Finden die Bakterien die Bedingungen zu rascher Entwickelung, dann zeigt sich das beinahe ausnahmslos durch Fieber an und die nach Pfeiffer angelegte Cultur ist ein ganz zuverlässiger Indicator dafür. Die Kitasato'sche Methode giebt absolut genauere Resultate, indem sie auch in geringen Mengen vorkommende Secundärbakterien erkennen lässt, was aber praktisch irrelevant ist und in Unkenntniss dieser Thatsachen irreführend werden kann.

Fall 36.

Wilhelm M., 54 Jahre alt, aufgenommen den 31./V. 1893. Nr. 121.

Anamnese: Patient leidet seit 4 Jahren an Husten mit Auswurf; er hat in den letzten 2 Jahren 85 Pfund an Gewicht eingebüsst. Vor einem Jahre stellte sich 8 Tage lang Hämoptoë ein. Unter Verschlimmerung des Hustens vermehrt sich der Auswurf.

Status: Rechts hinten bis zur Spina scapulae, vorn bis 3. Rippe relative Dämpfung; links weniger deutlich.

Rechts oben vorn und hinten Bronchialathmen, links verschärftes Vesiculärathmen, das hinten unten am meisten ausgeprägt ist.

Rechts im Bereich der Dämpfung Knattern, Pfeifen und Giemen, neben dem Sternum grossblasiges klingendes Rasseln, amphorisches Athmen und Anblasegeräusch; links vorn und hinten Knattern.

Der spärliche Auswurf ist eitrig-schleimig und enthält T.B. G. 3 und Streptokokken. Nach Pfeiffer wachsen auf Agar sehr spärliche Streptokokkencolonieen.

Fieber besteht nicht, wohl aber leichte Dyspnoë.

Epikrise: Trotzdem Patient keine sehr ausgedehnte Tuberculose und keine active Mischinfection hatte, magerte er während der 2 Jahre seines Lungenleidens in ungewöhnlicher Weise ab. Die Erklärung hierfür ist nur in dem Alter des Kranken zu suchen, das eine compensatorische Thätigkeit der gesunden Lungenpartieen nicht mehr gestattete.

Fall 37.

August B., 38 Jahre alt, aufgenommen am 17./IV. 1893. Nr. 98.

Anamnese: Patient, der 1889/90 Influenza durchmachte, ist seit zwei Jahren lungenkrank; klagt über Nachtschweisse.

Status: Rechts bis zum unteren Rand der 2. Rippe, hinten rechts und links bis zur Mitte der Scapulae relative Dämpfung.

Ueber beiden Oberlappen broncho-vesiculäres Athmen, rechts über dem Mittellappen hauchendes Exspirium.

In den Dämpfungsbezirken sowie über und seitlich der linken Mamilla knatternde Rhonchi.

Es besteht kein Fieber bei der Aufnahme, sondern nur vom 3./V. bis 27./V.

Bakteriologische Sputumuntersuchung.

Das eitrige Sputum ist zäh, münzenförmig und ohne Schaum, nach dem Trockenpräparate enthält es T.B. G. 6 und Streptokokken, die in stark ausgeschwenkten Partikeln immer noch massenhaft vorkommen. Daneben finden sich in ziemlicher Anzahl Stäbchen, die etwas grösser sind als Influenzabacillen.

Nach Pfeiffer lassen sich auf Blut-Agar Pseudoinfluenzabacillen mit Streptokokken, auf Glycerin-Agar Streptokokken züchten. Nach Kitasato erhält man auf Glycerin-Agar massenhaft Streptokokken. Die wiederholten Sputumuntersuchungen hatten dasselbe Resultat.

Am 2./VII. waren nur noch sehr wenig Pseudoinfluenzabacillen im Sputum. Der Ausstrich auf Blut-Agar enthielt einzelne Colonieen. Nach einigen Tagen konnten sie nicht mehr nachgewiesen werden.

Die Krankengeschichte dieses Patienten ist beachtenswerth, weil bei einer ungewöhnlichen Menge Streptokokken im Sputum und trotz der Anwesenheit von Pseudoinfluenzabacillen kein Fieber bestand. Es sind im Institut für Infectionskrankheiten mehrere Fälle beobachtet, wo bei einer ausgedehnten Streptokokkeninfection der Lunge ein nahezu fieberloser Verlauf notirt werden konnte. Von Wassermann (14) ist ein solcher Fall publicirt worden. Ich beobachtete ähnliche Fälle, wo bei ziemlich ausgedehnter Infection eines cirrhotischen Lungenabschnittes Fieber fehlte.

Streptobacillenmischinfection.

Eine ziemlich seltene Mischinfection stellt die durch Streptobacillen vor, eine Bakterienart, welcher ich einige Male bei Phthisikern im Institut für Infectionskrankheiten und bei einem Kranken begegnete, der acut unter Grippesymptomen zur Zeit einer Grippeepidemie erkrankte. Bei

diesen Fällen fand ich ein dem Influenzasputum ähnelndes trockenes, zähes, klebendes, gelbgrünes, nicht schaumiges Sputum.

Die Streptobacillen verhalten sich biologisch wie die Influenza- und Pseudoinfluenzabacillen Pfeiffer's, morphologisch unterscheiden sie sich von jenen durch ihre bedeutendere Grösse, von beiden durch eine distinct färbbare Kapsel; sie können demnach und mit Rücksicht auf das mit der Influenza übereinstimmende klinische Bild der Gruppe der Influenzabakterien zugezählt werden.

Eine Besprechung der Influenza- und Pseudoinfluenzamischinfection möchte ich hier unterlassen, weil die Erforschung der Biologie und Morphologie der Bakterien der Influenza noch weiter von Pfeiffer verfolgt wird und durch ihn erst abgeschlossen werden soll.

Fall 38.

O. W., 34 Jahr alt, den 6./I. 1894 in Behandlung genommen.

Anamnese: Patient ist seit Jahren lungentuberculös. Die Tuberculose beschränkt sich auf die Spitzen. Am 5. und 6./I. fühlt sich Patient unwohl. Er hat vermehrten Husten, Auswurf und Fieber. Vorher war er fieberfrei.

Status: Das Sputum ist zäh, eitrig-schleimig nicht schaumig. Es hat das Aussehen aller anderen Pseudoinfluenzasputa, enthält T.B. G. 2 und Stäbchen, die in Grösse und Form den Pseudoinfluenzabacillen gleichen.

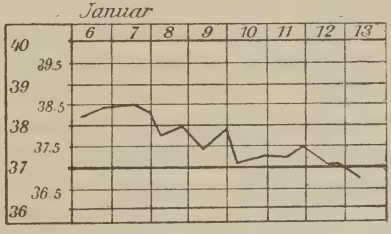
Agar-Cultur: nahezu steril.

Blut-Agar-Cultur: ziemlich reichlich wasserhelle Colonieen, die genau aussahen wie Pseudoinfluenzacolonieen.

Sie bestehen aus Stäbchen, in der Grösse und Form der Pseudoinfluenzastäbchen, die aber eine distinct färbbare Kapsel besitzen, welche zahlreiche Stäbchen aneinanderreiht.

Die Bakterien wachsen nur auf Blut-Agar, sind sehr empfindlich gegen Eintrocknung.

Die Temperaturcurve entspricht der einer mittelhohen Continua, wie sie bei mittelschweren Influenza- resp. Pseudoinfluenzafällen beobachtet wird.



Epikrise: Im klinischen Verlauf unterschied sich die durch diese Streptobacillen hervorgerufene Grippe in keinem Punkte von anderen Grippefällen.

Fall 39.

Adolf F., 32 Jahre alt, aufgenommen den 1./X. 1893. Nr. 303.

Anamnese: Geschwister an Phthise gestorben. Patient leidet seit 2 Jahren an Husten und Auswurf, wurde in Breslau mit Kreosot behandelt.

Status: Ueber den Lungenspitzen verminderte Sonorität des Percussionsschalles und verlängertes Exspirium.

Ueber beiden Oberlappen Rauhigkeiten und crepitirende Rhonchi, sowie Pfeifen und Schnurren, dasselbe hinten links über dem Unterlappen.

Der spärliche Auswurf ist zäh und eitrig-schleimig; er enthält keine T.B., aber Streptokokken und Streptobacillen.

Die Temperatur erreicht selten 37°.

Bakteriologische Sputumuntersuchung.

Das Sputum ist zäh, glasig und schleimig; im Trockenpräparat sieht man hauptsächlich Doppelstäbchen.

Nach Pfeiffer wachsen auf Blut-Agar nahezu Reinculturen von Streptobacillen, auf Agar nichts.

Die Colonieen sind grösser als die der Influenzabacillen, in der Mitte prominiren sie, der Rand der Colonie bildet gleichsam einen Hof, der ein niedrigeres Niveau zeigt. Die Stäbchen, welche die Grösse der Pseudoinfluenzabacillen haben, besitzen eine Hülle, welche die Stäbchen in mehr oder weniger grosser Zahl aneinander zu ketten scheint. Die Hülle färbt sich mit verdünnter Fuchsinlösung ganz schwach, während das in ihr liegende Stäbchen sich intensiv tingirt.

Intraperitoneale Injectionen von Agar-Aufschwemmung setzen bei Meerschweinchen die Körpertemperatur herab.

Das Vorhandensein einer Tuberculose wurde in diesem Falle durch diagnostische Injectionen festgestellt, nachdem schon die Anamnese kaum einen Zweifel darüber gelassen hatte.

Epikrise: Aus der Anamnese erhellt nicht, ob Patient in letzter Zeit Fieber hatte, das den Zeitpunkt der Streptobacilleninfection angeben könnte. Eine Subcontinua kann vom Patienten übersehen worden sein.

Fall 40.

Robert H., 41 Jahre alt, aufgenommen den 12./X. 1893. Nr. 325.

Anamnese: Patient lag 1888 zu Hause wegen heftigen Hustens und Auswurfs. Vor 6 Wochen traten wieder Husten und Auswurf auf.

Status: Dämpfung mit tympanitischem Beiklang rechts vorn bis 3. Rippe, hinten verkürzter Schall bis Mitte der Scapula, links vorn bis 2. Rippe, hinten bis Spina scapulae.

Ueber dem rechten Oberlappen vorn bronchiales, an einer Stelle amphorisches Athmen: links scharfes vesico-bronchiales Athmen.

Rechts vorn knatternde und klingende Rhonchi, hinten rechts und links oben Knattern.

Die Menge des Auswurfs beträgt pro die 20—30 ccm. Er ist zäh, sieht manchmal schmutzig grau, oft auch grüngelb aus. Er enthält T.B. G. 2, Pseudoinfluenzabacillen gleiche Stäbchen und Streptokokken.

Die Temperaturen sind subfebril.

Culturelle Sputumuntersuchung.

Nach Pfeiffer erhält man auf Blut-Agar zahlreiche helle und schwer sichtbar zu machende Colonieen von Streptobacillen, während auf Agar nur wenige Streptokokkencolonieen wachsen.

Die Kettenstäbchen liegen in mehr oder weniger langen Ketten, Schlingen bildend, durcheinander. Sie sind etwas plumper als die der Pseudoinfluenza. Ihr Tinctionsvermögen ist geringer als das der Influenza- und Pseudoinfluenzabacillen. Die Hülle — Kapsel — der Stäbchen nimmt die Farbe weniger gut auf; es erscheint deshalb zweckmässig, eine verdünnte Ziehl'sche Lösung 5—10 Minuten einwirken zu lassen, wie das Pfeiffer zur Färbung der Influenzabacillen empfohlen hat.

Epikrise: Der vor 6 Wochen auftretende Husten und Auswurf mit den jetzt noch bestehenden subfebrilen Temperaturen dürften wohl der Grippe zuzuschreiben sein, die Tuberculose ist nicht der Art, dass sie für den Status febrilis verantwortlich gemacht werden kann.

Uncomplicirte Tuberculosen nach überstandener activer Mischinfection.

Aus den mitgetheilten Krankengeschichten ergiebt sich, dass die Mischinfection sowohl für die Entwickelung, als den Verlauf der meisten Phthisen massgebend ist.

Nach Ansicht von Geheimrath Koch sind denn auch die Erfolge klimatischer Behandlungsmethoden, in erster Linie nicht antituberculösen Einwirkungen des Klimas zuzuschreiben, sondern Wirkungen, die sich gegen die Mischinfection richten.

Dieselben bei der Heilung in Frage kommenden Factoren bedingen wohl auch die relative Immunität der nämlichen Klimate, gegen Phthise. Tuberculose kommt daselbst, wie Sectionen zeigen, ebenfalls vor, es fehlt nur die Gelegenheit der Secundärinfection und damit zur Erkrankung.

Im Auftrage von Geheimrath Koch stellte ich deshalb im Hochgebirge Untersuchungen an septischen Phthisen an, um über das Verhalten der Secundärbakterien im Sputum während der Heilung Klarheit zu gewinnen.

Aus dem Vergleich der Anfangsbefunde mit solchen des Verlaufes musste sich die ursächliche Rolle der Mischinfection aus dem Sputumbefunde ermitteln lassen, wenn mit der Beseitigung aller der Mischinfection entspringenden Symptome, auch die Secundärbakterien im Sputum sich verminderten, um schliesslich ganz zu schwinden, und Falls im Verhalten der tuberculösen Infection sich keine Veränderung während dieser Zeit einstellte.

Fall 41.

Herr P., 26 Jahre alt, den 14./I. 1893 Ankunft in Davos.

Anamnese: Im Jahre 1889 machte Patient Influenza durch. Sehr lange hielt sich Husten. Patient erholte sich wieder ganz, und erkrankte von Neuem im October 1890 unter Fieber bis 40° und Husten. Physikalisch liess sich über beiden Oberlappen ein Bronchialkatarrh feststellen.

Etwas Husten, Auswurf mit etwas Fieber hielten lange an. 1891 besuchte Patient mit Erfolg Davos. Das Fieber verschwand ganz, der Husten wurde erheblich geringer. T.B. im Sputum. 1893, Mitte Januar, suchte Patient wiederum Davos auf, weil sich sein Zustand am Ende des Jahres 1892 wesentlich verschlimmert hatte.

Status: Patient sieht etwas anämisch aus, hat leichte Dyspnoë. Ueber der rechten Lunge relative Dämpfung von der Spitze bis Basis. Ueber der Spitze Vesicobronchial-Athmen. Von der Clavicula abwärts sehr scharfes vesiculäres bis vesicobronchiales Athmen und zahlreiche knatternde Rhonchi, besonders an der Basis. Hinten derselbe Befund. Links oben Knattern nach Husten. Der linke Unterlappen frei.

Das Sputum ist copiös, eitrig-schleimig, enthält T.B. G. 8 und Streptokokken.

Culturell auf Agar: massenhaft Streptokokken und wenige Colonieen von Staphylokokken.

Patient fiebert ziemlich hoch. Das Fieber hat remittirenden Typus.

Nach mehrwöchentlichem Aufenthalt im Hochgebirge verminderte sich die Temperatur. Patient erholte sich sehr rasch und macht jetzt nach einjährigem Aufenthalt in Davos den Eindruck eines vollkommen gesunden Menschen. Morgens beim Aufstehen expectorirt er noch einige eitrige, ziemlich zähe Sputa. Dieselben enthalten T.B. G. 8. Keine anderen Bakterien.

Agar-Cultur: steril.

Physikalisch lässt sich rechts oben besonders scharfes, rauhes Athmen und besonders nach Husten einige trockene Rhonchi feststellen.

Epikrise: Zieht man einen Vergleich zwischen dem Status vom Januar und Februar 1893 und demjenigen vom März 1894, so fällt auf, dass damals, wo Patient fieberte und über der ganzen linken Lunge Rasselgeräusche aufwies, er den Eindruck eines schwerkranken Phthisikers machte, im Sputum zahlreiche Streptokokken und T.B. G. 8 waren.

Jetzt, wo er nicht mehr fiebert, physikalisch im Vergleich zu früher wenig mehr nachweisbar, das Sputum spärlich geworden ist, enthält dieser Tuberkelbacillen wie früher T.B. G. 8, aber keine Streptokokken und keine Staphylokokken mehr. Trotz der in gleicher Weise fortbestehenden Tuberculose fühlt sich Patient vollkommen gesund und ist arbeitsfähig. Aus diesen Thatsachen lassen sich folgende Sätze ableiten: Der fieberhafte Zustand des Winters 1893 wurde durch die Mischinfection bedingt, ebenso der grösste Theil der physikalisch nachgewiesenen Veränderungen; kurz, die ganze Schwere des klinischen Bildes.

Da die Tuberculose der verglichenen Perioden sich gleich geblieben ist, kann sie an dem dermaligen fieberhaften Zustande keinen directen Antheil genommen haben. Die tuberculösen Geschwüre waren eine geeignete Entwickelungsstätte für die Streptokokken gleich Wunden und Geschwüren der Körperoberfläche.

Der Fall beweist, dass die klimatischen Heilwirkungen, wie R. Koch das angenommen, sich vornehmlich gegen die Mischinfection richten.

Die Heilung der Tuberculose wird sich bei einem solchen schon Jahre lang Kranken kaum auf klimatischem Wege erzielen lassen; und sollten Tuberkelbacillen auch schwinden, so bedeutet diese klinische Heilung noch

keine anatomische. Nach wie vor besteht, auch bei geschlossener Tuberculose, die Gefahr, durch eine Secundärinfection wieder phthisisch zu werden.

Fall 42.

Wilhelmine M., 20 Jahre alt, aufgenommen im Institut für Infectionskrankheiten den 13./V. 1892. Nr. 218.

Anamnese: Patientin ist nicht tuberculös belastet. Seit September letzten Jahres hat sie Husten und Auswurf. Das Leiden begann mit Fieber, Frost und Nachtschweissen. Im November machte sie Influenza durch.

Status: Relative Dämpfung über dem linken Oberlappen vorn und hinten. Scharfes In- und verlängertes Exspirium. An einzelnen Stellen ist das Exspirium bronchial. Im Dämpfungsbezirk Knattern, besonders reichlich nach Hustenstössen. Die rechte Spitze ist suspect, das Athmungsgeräusch ist hier rauh.

Das Sputum ist spärlich eitrig-schleimig, enthält T.B. G. 7 und Streptokokken, die sehr lange Ketten bilden.

Die Temperatur zeigt leichte Abweichungen von der Norm.

Während des Aufenthaltes im Institut für Infectionskrankheiten bildete sich in der linken Lungenspitze eine Caverne aus.

Im Herbst 1892 siedelte Patientin nach Davos über, da die Tuberculose sich als sehr hartnäckig erwies und voraussichtlich noch eine länger dauernde specifische Behandlung erforderte.

Im November, 1 Monat nach Ankunft der Patientin in Davos, klagte sie über Stiche in der linken Brustseite. Man hörte daselbst einige knisternde Rhonchi.

Im December lautete der Sputumbefund: Das eitrig-schleimige Sputum enthält Streptokokken und T.B. G. 2.

Im Januar erkrankt Patientin unter Fieber, vermehrtem Husten und Auswurf. Links über dem oberen Theil des Unterlappens, wo Patientin im November Stiche hatte, sind ziemlich reichlich knatternde Rhonchi zu hören.

Anfang März ist die Temperatur wieder normal.

Während der Fieberperiode im Januar und Februar, wo eine Infection des Unterlappens physikalisch nachzuweisen war, enthielt das Sputum Streptokokken und Staphylococcus albus und aureus, letzterer allerdings in geringer Zahl.

Nach Abfall des Fiebers im März waren weniger Streptokokken in den Culturen. Eine 2monatliche Tuberculinbehandlung hatte sehr guten Erfolg. Patientin reiste im Mai nach Hause: unterwegs erkrankte sie an einer schweren Influenza, von der sie sich nur langsam erholte. Während des Sommers stellten sich zu Hause dann und wann ohne nachweisbare Ursache Temperatursteigerungen ein.

Am 13. X. 1893 Wiederankunft der Patientin in Davos.

Sie hatte während des Sommers 15 Pfund an Gewicht verloren. Die Temperaturen schwanken die erste Zeit zwischen 37 und 38·3, nach 4tägigem Aufenthalt zwischen 36·9 und 37·9. Dieser leichte febrile Zustand hält sich nun mit kurzen Unterbrechungen bis Mitte März, wo wieder ein Anstieg der Temperatur beobachtet wird.

Der physikalische Befund der ganzen linken Lunge hatte sich den Sommer über wesentlich geändert. Ueber dem Unterlappen sind jetzt vorn und hinten viel knatternde Rhonchi zu hören. Ueber dem Oberlappen ist das Athmungsgeräusch bronchial mit ziemlich zahlreichen Rhonchis.

Die fortlaufenden Sputumuntersuchungen ergeben:

Am 29./I. Sputum zäh, eitrig, nicht schleimig. T.B., keine anderen Mikroorganismen im Trockenpräparat zu sehen.

Agar . . } wenige Streptokokkencolonieen.
Blut-Agar }

Im März T.B. G. 7, Streptokokken.

Agar-Cultur aus gewaschenem Sputum: steril.

Agar-Cultur des ungewaschenen Sputums: Streptokokken.

Diesem Befunde nach stammten die Streptokokken nicht aus der Lunge, sondern aus den oberen Luftwegen. Da Patientin schon öfters über Halsschmerzen klagte, ich aber keine anderen Veränderungen im Halse beobachten konnte, als vielleicht eine leichte Röthung der Gaumenbögen, legte ich eine Agar- und Blut-Agar-Cultur von dem wenigen, den Rachentheilen auflagernden Schleim an. Es entwickelte sich eine Reincultur von Streptokokken. Das bestehende leichte Fieber hätte sich auch auf die Infection der Rachenorgane beziehen lassen, wenn sich mit dem Steigen und Fallen der Halsbeschwerden das Curvenbild geändert hätte und bei energischer Milchsäurebehandlung eine Wendung zum Besseren erfolgt wäre. Die Halsschmerzen blieben aber nahezu in gleicher Intensität.

Am 1./IV. wurde die Tuberculinbehandlung begonnen, da eine active Mischinfection mit Sicherheit auszuschliessen, das vorhandene Fieber durch keine Mittel erfolgreich zu bekämpfen war.

Nach der ersten Injection einer minimalen Tuberculindose fiel die Temperatur und gleichzeitig war eine intensive Röthung der Gaumenbögen zu beobachten. Es fielen ferner zahlreiche grauweisse Stippchen — über beide Arcus palato-glossi zerstreut — auf, die ich vor einigen Tagen schon gesehen, denen ich aber weiter keine Beachtung geschenkt hatte. Es handelte sich, wie nach weiteren Injectionen immer deutlicher wurde, um eine Miliartuberculose des weichen Gaumens. Der Weiterverlauf gestaltete sich unter der specifischen Behandlung, gegen die sich die Patientin anfänglich gesträubt hatte, erheblich besser. Das tuberculöse Fieber, gegen welches die Wirkung des Klimas machtlos war, konnte leicht herabgedrückt werden, die Schmerzen im Halse liessen sofort nach.

Epikrise: Bei der ersten Ankunft der Kranken in Davos litt sie an einer linksseitigen Oberlappentuberculose mit passiver Mischinfection, die den Erfolg der specifischen Behandlung des Frühjahrs 1893 nicht beeinträchtigte.

Die Influenzaerkrankung vom Mai stellt eine schwerere Complication dar, von welcher Patientin sich den Sommer über zu Hause nur langsam erholte. Nach dem Status vom October, bei der Wiederankunft in Davos, hatte sich wahrscheinlich unter dem Einfluss der Influenza die Tuberculose auf den Unterlappen ausgebreitet und den Status febrilis herbeigeführt. Im März 1894 waren die aus gewaschenen Sputumtheilen angelegten Culturen steril geblieben. Die Wirkung des Hochgebirgsklimas hatte also nichts weiter vermocht, als die passive Mischinfection zu beseitigen, die Krankheit

in eine uncomplicirte Tuberculose zu verwandeln, aber nicht, diese an ihrem Fortschreiten zu verhindern.

Der acute Anfang des Leidens lässt mit dem Sputumbefund vom Frühjahr 1892 mit Bestimmtheit annehmen, dass der Ausbruch der Phthise mit der acuten Secundärinfection zusammenfiel.

Fall 43.

Frau W., 27 Jahre alt, Ankunft in Davos den 16./X. 1893.

Anamnese: Patientin hat Geschwister an acuter Lungentuberculose verloren. Seit December 1892 kränkelt sie, dennoch stillte sie den October über ein Kind. Im April stellte sich Husten, T.B.-haltiger Auswurf und Fieber ein. Nachtschweisse traten etwas später auf. Das Fieber hielt wie die übrigen Symptome den ganzen Sommer über an. Ein mir im Sommer zugeschicktes Sputum enthielt T.B. G. 10, vielfach in Bündeln und Streptokokken. Agar-Cultur: massenhaft Streptokokkencolonieen.

Die physikalische Untersuchung ergab: Relative Dämpfung über dem rechten Oberlappen, daselbst vesico-bronchiales Athmen, knatternde Rhonchi. Ueber dem Mittel- und Unterlappen rauhes und scharfes Athmen, dasselbe über der linken Spitze.

Das Sputum enthielt auch noch im Herbst T.B. G. 10, Streptokokken.

Die Temperaturen schwankten zwischen 37·6 und 38·5°.

Nach diesem Verlauf und Befund zu urtheilen, hatte sich hier eine Mischinfection zu einer subacuten Tuberculose gesellt. Dagegen, dass die Mischinfection allein das Fieber erzeugte, sprach der physikalische Befund, mit den wenigen Rhonchis im rechten Oberlappen, ferner die Hartnäckigkeit des Fiebers bei erwähntem physikalischen Befund, und die Sputumuntersuchung, T.B. G. 10, die T.B. in Bündeln liegend, bei mässig vielen Streptokokken.

Der Verlauf im Hochgebirge gestaltete sich folgendermassen. Nach mehrwöchentlichem Aufenthalte daselbst waren die Nachtschweisse verschwunden, die Temperaturcurve hatte sich eingeengt. Die Temperaturen schwankten zwischen 37 und 37·9°. Im December war das Sputum erheblich geringer, T.B. G. 10, wenige Streptokokken. Da es sich darum handelte, festzustellen, ob das vorhandene Fieber jetzt rein hectischer oder hectisch septischer Natur sei, d. h. ob noch eine active Mischinfection vorliege oder nicht, wurden die Sputumuntersuchungen häufig wiederholt. Ende Januar waren nach Pfeiffer nur noch wenige Streptokokkencolonieen auf Agar gewachsen; auf Blut-Agar derselbe Befund. Das Fieber blieb sich gleich.

Epikrise: Eine active Mischinfection konnte darnach nicht mehr vorliegen, die Streptokokken waren nicht zahlreich genug. Es handelte sich um eine passive Mischinfection. Das Fieber war ein rein tuberculöses. Dafür sprach die Einengung der Temperaturcurve während der ersten Zeit des Hochgebirgsaufenthaltes und die gleichzeitige Beseitigung der Nachtschweisse, die hier der septischen Infection zur Last fallen.

Die sicherste Stütze dieser Ansicht erbrachte der Erfolg der Tuberculinbehandlung, auf welche hin das zurückgebliebene, vom Klima unbeeinflusste, tuberculöse Fieber sofort beseitigt werden konnte. Die Anwesenheit einer activen Mischinfection würde den Erfolg der specifischen Behandlung vereitelt haben.

Fall 44.

Arthur G., 22 Jahre alt, Ankunft in Davos den 20./XII. 1893.

Anamnese: Der Vater des Patienten ist an Tuberculose gestorben, ein Bruder an Meningitis tuberculosa. Im Juni 1891 hatte Patient eine hartnäckige Laryngitis und Bronchitis mit Husten und Auswurf. T.B. wurden damals im Sputum nicht nachgewiesen. Im Juni 1893 stellte sich ein ähnlicher, lange dauernder Katarrh der Luftwege ein. Diesmal wurden T.B. gefunden. Nun traten Nachtschweisse, Husten und Auswurf auf.

Status: Relative Dämpfung über der ganzen linken Lunge. Zahllose knatternde Rhonchi von der Spitze bis zur Basis vorn und hinten. Ueber der rechten Spitze ist das Athmen scharf und rauh. Keine Rhonchi. Patient fiebert hoch, das Fieber hat remittirenden Typus.

Sputumuntersuchung: Das Sputum ist schaumig, eiterig schleimig, enthält T.B. G. 1, und dem Trockenpräparat nach grosse Mengen von Streptokokken, Staphylokokken, die in dicken Haufen liegen, ferner Stäbchenarten.

Agar-Cultur: Zahlreiche Strepto- und Staphylokokkencolonieen, auf Blutagar derselbe Befund.

Bis Anfang Februar hielten Temperaturen bis und etwas über 38° an.

Ende Januar und Anfang Februar vorgenommene Sputumuntersuchungen ergaben T.B. G. 6. Im Trockenpräparat noch ziemlich reichlich Streptokokken — meist als Diplokokken.

Agar-Cultur: Wenige Streptokokkencolonieen.

Im Februar bestand immer noch ein Status subfebrilis, der nach wenigen Tuberculininjectionen beseitigt war. Patient nahm nun rasch an Gewicht zu, wog am 2./IV. bereits 125 gegen 115 Pfd. bei der Ankunft und noch im Februar. Der Husten war nur noch gering, Auswurf ebenfalls. Physikalisch liess sich über der linken Spitze Knattern, sonst überall links rauhes, scharfes Vesiculärathmen mit seltenen trockenen Rhonchis nachweisen. Ueber der rechten Spitze Exspirium scharf, keine Rhonchi.

Epikrise: Ohne bakteriologische Sputumuntersuchung blieb der Fall unklar; über die Prognose hätte sich keine bestimmte Aussage machen lassen. Der Nachweis einer activen Mischinfection liess mit der geringen Zahl von T.B. im Sputum annehmen, dass die Prognose nicht so ungünstig sei, wie sie nach der physikalischen Untersuchung allein hätte gestellt werden können. Im April konnten culturell keine Streptokokken mehr nachgewiesen werden; die Anfangs bestehende active Mischinfection mit Fieber über 38° ging im Februar in eine passive über. Der noch bestehende Status subfebrilis hecticus wich der specifischen Behandlung. Im April hatte man eine uncomplicirte Tuberculose vor sich, deren Heilung sich in Kürze vollziehen musste.

Fall 45.

St. v. St., 22 Jahre alt, in Behandlung genommen den 5./XII. 1892.

Anamnese: Patient stammt aus gesunder Familie. Sein jetziges Leiden begann im Herbst 1892. Am 5./XII. Ankunft in Davos.

Status: Ueber dem rechten Oberlappen relative Dämpfung, bronchovesiculäres Athmen, knatternde Rhonchi. Ueber der linken Spitze Exspirium verlängert, das Athmen rauh.

Patient hat remittirendes Fieber.

29./XII. Sputum eitrig-schleimig, enthält T.B. G. 6 und Streptokokken.

Agar-Cultur: Streptokokken und Staphylokokken aus dem gewaschenen und ungewaschenen Sputum gezüchtet.

Während des Winteraufenthaltes verliert Patient sein Fieber, den Husten und Auswurf vollkommen. Im Frühjahr wird er nach Hause entlassen. Der Status vom 12./V. 1893 lautet: Ueber dem rechten Oberlappen scharfes Athmen ohne Rhonchi, sonst überall Vesiculärathmen.

Mitte Juli fängt Patient zu Hause an, leicht zu fiebern, am 29./VII. stellt sich eine Blutung ein, der am zweiten Tage eine Temperatursteigerung bis 39·7 folgt; dann rascher Fieberabfall.

Am 24./VIII. Wiederankunft in Davos.

Temperaturen subfebril, Sputum ziemlich reichlich, T.B.-haltig; auf Mischinfection wurde nicht untersucht.

Ueber dem rechten Oberlappen unbestimmtes Athmen, Exspirium verlängert. Wenig Rhonchi.

Dasselbe über dem Mittel- und Unterlappen.

Innerhalb 14 Tagen ist Patient fieberfrei.

Am 8./X. trat wieder Fieber auf, am 13., also 6 Tage nachher wieder Hämoptoë, die sich am 13., 16., 19./X. wiederholt. Nach jeder Hämoptoë stieg die Temperatur einen Tag nachher ganz bedeutend und fiel wieder ebenso rasch.

Kleine Blutungen wiederholten sich im December; vom 1./I. ab blieb die Temperatur bis zum 16./I. normal, dann setzten wieder vorübergehend in Folge einer Pseudoinfluenzainfection geringe Temperaturerhöhungen ein, die Anfang März beseitigt waren.

Am 4./IV. lautete das Resultat der Sputumuntersuchung: Sputum eiterig, grüngelb, zäh, T.B. G. 10. Keine anderen Bakterien.

Agar und Blut-Agarcultur: steril.

Auf Glycerin-Agar nach Kitasato: Reinculturen von Tuberkelbacillen.

Physikalischer Befund:

Ueber dem rechten Oberlappen starke Thoraxretraction, das Athmen scharf und rauh, keine Rhonchi, über dem zweiten Intercostalraum, dicht am Sternum lautes Knattern. Ueber dem Unterlappen scharfes Athmen, dasselbe über der linken Spitze, hinten links unten pleuritisches Reiben, abgeschwächtes Athmen.

Gewichtszunahme in 5 Monaten 26 Pfund.

Epikrise: Nach der am 29./XII. 1892 vorgenommenen Sputumuntersuchung litt Patient an einer Tuberculose mit activer Mischinfection, welch' letztere im Laufe des Winters vollkommen gehoben wurde. Es hatte den Anschein, die Tuberculose sei auch geheilt, weil kein Sputum längere Zeit mehr vorhanden und ausserdem der physikalische Befund beinahe negativ war.

Die während des Sommers und Herbstes auftretenden Temperatursteigerungen bedeuteten sicherlich, dass wieder eine Mischinfection sich eingestellt hatte, die im Herbst unter Fieberabfall verschwand.

Fall 46.

v. O., 22 Jahre alt, den 16./XI. 1893 in Behandlung genommen.

Anamnese: Patientin ist seit einem Jahre krank. $^3/_4$ Jahr fiebert sie täglich über 39°, sie hat viel Husten, Auswurf, Nachtschweisse.

Status: Ueber der ganzen rechten Lunge etwas verminderte Sonorität, zahlreiche knatternde Rhonchi. Ueber der linken Spitze dasselbe. Gewicht 106. Puls 120. Patientin hat Abendtemperaturen von 39 bis 39·4° und Morgenremissionen auf 36·5°, eine typische Streptokokkencurve (Koch-Petruschky).

Die Nachtschweisse der Kranken sind sehr profus und von äusserst penetrantem Geruch.

Das Sputum ist copiös, eiterig, enthält T.B. G. 6. Auf Mischinfection wurde in meiner Abwesenheit nicht untersucht, dass aber eine solche vorgelegen, geht nicht bloss aus der Temperaturcurve und dem ganzen Krankheitsbild hervor, sondern ganz besonders auch aus dem Rückgang des Fiebers und der Nachtschweisse nach 14tägigem Aufenthalt der Patientin im Hochgebirge, ohne dass eine andere als klimatisch diätetische Therapie eingeleitet worden wäre.

Anfang April 1894, nach $4^1/_2$monatlichem Aufenthalt der Kranken in Davos, hiess es im Status: Ueber dem Mittel- und Unterlappen keine Rhonchi, über der rechten Spitze ist das Athmen rauh und scharf, das Exspirium verlängert, dasselbe über der linken Spitze.

Temperatur normal. Gewicht 126 Pfund, Zunahme von 20 Pfund.

Sputum spärlich, eiterig, T.B. G. 10.

Agar und Blut-Agarcultur: steril.

Agar-Cultur nach Kitasato: steril.

Epikrise: Die Mischinfection hatte bei dieser Patientin eine recht erhebliche Ausdehnung in der rechten Lunge und die Grenzen der tuberculösen Erkrankung wahrscheinlich weit überschritten. Am schnellsten entledigten sich die rechten untersten Lungenpartieen unter raschem Fieberabfall des Bronchialsecretes, bis schliesslich nur über den beiden Spitzen pathologische, physikalische Symptome noch wahrnehmbar waren. Das aus diesen tuberculös erkrankten Partieen gelieferte Sputum war nur gering. Es enthielt T.B. in derselben Menge wie Anfangs.

Ohne bakteriologische Sputumuntersuchung musste man, sich auf die physikalische Untersuchung allein stützend, sich wundern über die rasche Besserung der rechten unteren Lungenpartieen, welche man für tuberculös erkrankt gehalten haben würde. Bei einer uncomplicirten Tuberculose dieser Ausdehnung wäre die Prognose infaust.

Fall 47.

August K., 41 Jahre alt, 27./XII. 1893 Ankunft in Davos.

Anamnese: Patient ist das Kind gesunder Eltern. Ein Bruder verstarb an Phthisis florida. Vor zwei Jahren wurde Patient wegen Spitzentuberculose behandelt. Er erholte sich rasch und ging seinen früheren Lebensgewohnheiten, der Jagd u. s. w. wieder nach. Seit October dieses Jahres hustet er wieder. Dabei fiebert Patient Abends bis 39°. Morgens 38°.

Status: Relative Dämpfung über dem linken Oberlappen und der rechten Lungenspitze. Links über der Spitze vorn und hinten Knattern, Athmungsgeräusch ist unbestimmt. Von der Clavicula abwärts bis zur Lingula verschärftes Vesiculärathmen. Hinten von der Spitze bis Angulus scapulae knatternde Rhonchi.

Rechts vorn über der Spitze verschärftes, rauhes Athmen, Exspirium sehr verlängert. Wenige knatternde Rhonchi. Dasselbe hinten über der Fossa supraspinata. Im Mittel- und Unterlappen Vesiculärathmen.

Das Sputum ist ziemlich copiös, eiterig, schleimig, enthält T.B. G. 6 und Streptokokken.

Culturell auf Agar und Blut-Agar: Streptokokken in ziemlich zahlreichen Colonieen, auch ganz wenige Staphylokokkencolonieen.

Patient hat leichtes, remittirendes Fieber, das sich nach 14tägigem Aufenthalt normirt hat. Die Sputummenge hat erheblich ab-, das Gewicht zugenommen.

Mitte Januar stellt sich nach einer körperlichen Anstrengung Fieber ein. Die Abendtemperatur schwankt zwischen 38·0 und 38·6, diejenige des Morgens zwischen 37·3 und 37·9.

Physikalisch lässt sich nichts Neues nachweisen. Sputumuntersuchung T.B. G. 6. Culturell massenhaft Streptokokken, erheblich mehr als bei der Ankunft.

Die Diagnose lautet auf Aspirationspneumonie, hervorgerufen durch Streptokokken. Das Fieber war zunächst ein septisches, es stand aber das Hinzutreten von hectischem in Aussicht, da mit der Aspiration von Streptokokken auch T.B. in die bronchopneumonischen Herde gelangt sein konnten.

Mitte Februar stieg die Temperatur, welche bis dahin sich wieder unter beträchtlicher Abnahme der Streptokokken normirt hatte, in Folge einer Pseudoinfluenzainfection. Mitte März waren keine Pseudoinfluenzabacillen mehr im Sputum, Streptokokken nur in geringer Zahl und dennoch blieb ein Status subfebrilis zurück. Meist war die Mittagstemperatur einige Zehntel höher als die des Abend, vielfach zeigte sich der Typus inversus ganz ausgesprochen.

Schon aus diesem Curvenbild — sicherer aus dem Sputumbefund — konnte auf den tuberculösen Charakter des Fiebers geschlossen werden.

Eine Mitte April vorgenommene Sputumuntersuchung ergab: T.B. G. 6. Agar und Blut-Agar: steril.

Epikrise: Wir ersehen aus dieser Krankengeschichte, dass die Mischinfection, wenn sie sich in bescheidenen Grenzen hält, den klimatischen Einflüssen nicht lange Stand hält, dass, so lange auch nur eine passive Mischinfection besteht, die Gefahr der Autoinfection besonders nach körperlichen Anstrengungen den Phthisiker bedroht, dass der Aspiration septisch tuberculöser Stoffe erst das septische, dann das tuberculöse Fieber folgt.

Fall 48.

Marie C., 27 Jahre alt, Ankunft in Davos den 10./II. 1894.

Anamnese: Die Eltern der Patientin sind gesund. Vor 8 Jahren verlor sie einen Bruder an Phthise. Sie selbst erkrankte damals auch unter Husten, Auswurf und Nachtschweissen, erholte sich aber bald in Rehburg.

Am 15./IX. 1893 machte sie ein Wochenbett durch, dem sich Husten und Auswurf anschloss. Bald traten Nachtschweisse hinzu, und Patientin magerte sehr rasch ab.

Status: Anämisch aussehende Frau mit vollkommenem Schwund des Panniculus adiposus. Es besteht leichte Cyanose und Dyspnoë. Puls 96.

Der Thorax ist schmal und flach. Relative Dämpfung über der rechten Lunge. Ueber dem Oberlappen zahlreiche knatternde, stellenweise klingende Rhonchi. Ueber dem Unterlappen wenige Rhonchi.

Ueber dem linken Oberlappen seltene Rhonchi, Unterlappen frei.

Uterus normal gross, wenig fluor. Nirgends bei bimanueller Untersuchung Schmerzen im Abdomen.

Patientin hat remittirendes Fieber, Maximum 39°.

Das Sputum ist copiös, eiterig-schleimig, enthält T.B. G. 6. Streptokokken.

Auf Blut-Agar: Wenige Streptokokkencolonieen.

Patientin verlor Fieber und Nachtschweisse in den ersten 8 Tagen ihres Aufenthaltes im Hochgebirge.

Hier handelte es sich offenbar um eine Mischinfection, die sich in einer narbigen Lungenpartie zu einer alten Tuberculose gesellt hatte. Ausserdem waren einige Bronchien gesunder Lungentheile ergriffen, die Infectionskeime hier aber nicht bis in die Lunge vorgedrungen.

Epikrise: Wie in Fall 7 erwähnt, sind Mischinfectionen, welche in narbigen Lungenpartieen sich festsetzen, nicht sehr zu fürchten, selbst wenn die Bakterien in's Gewebe eindringen.

Patientin erholte sich nach 14tägigem Aufenthalt rasch unter Körpergewichtszunahme. Husten und Auswurf waren Anfang April bedeutend vermindert. Das Sputum enthielt T.B. G. 1. Keine anderen Bakterien. Cultur steril.

Bei der Gutartigkeit der tuberculösen Erkrankung wäre eine Heilung dieser auch ohne specifische Behandlung möglich.

Fall 49.

Fr. W., 32 Jahre alt, Ankunft der Patientin in Davos im October 1893.

Anamnese: Patientin stammt aus gesunder Familie. Seit 3 Jahren ist sie lungenleidend. Vor $2^1/_2$ Jahren Nachweis von T.B. Acute Verschlimmerungen ihres Leidens wurden zwei Mal beobachtet, einmal durch eine Influenzainfection, ein anderes Mal durch einen ätiologisch unerkannt gebliebenen Katarrh.

Status vom Sommer 1893.

Ueber beiden Oberlappen relative Dämpfung und überall scharfes, rauhes Athmen. Hinten oben rechts und links im Interscapularraum Knattern ohne Husten. Auf Hustenstösse sind trockene knatternde Rhonchi auch vorn über beiden Oberlappen zu hören. Die Unterlappen frei.

Patientin hat meist febrile Abendtemperaturen.

Das Sputum ist sehr spärlich. Die zur Expectoration kommenden grüngelben Eiterballen enthalten T.B. G. 10 und Streptokokken, die ziemlich reichlich in der Cultur vertreten sind.

Die Entscheidung, ob hier die Streptokokken sich an der Krankheit activ betheiligten, war nicht leicht, da die culturellen Resultate nicht ganz gleichmässig ausfielen, immer aber ziemlich reichlich Streptokokken und Staphylokokken vorhanden waren. Die zahllosen T.B., welche oft in Büscheln sich zeigten, erschwerten ein bestimmtes Urtheil ebenfalls, insofern nämlich daraus auch auf eine Tuberculose geschlossen werden konnte, die subfebrile Temperaturen hervorzurufen im Stande war.

Ende December, nach $2^1/_2$monatlichem Aufenthalte der Patientin im Hochgebirge, hatte sich in ihrem Allgemeinbefinden wenig geändert; der Husten war gleich geblieben, das Gewicht war geringer als bei der Ankunft, aber die Temperaturen waren nahezu immer normal.

Der physikalische Befund lautete: Ueber der rechten Spitze bis dritte Rippe inspiratorische, feinblasige Rhonchi. Inspirium scharf vesiculär; Exspirium verlängert und verschärft; links über der Spitze ist das Athmen vielleicht etwas zu scharf; keine Rhonchi nirgends über der linken Lunge.

Sputumbefund: Sputum grüngelb, sehr zähe, eiterig, enthält T.B. G. 10. Wenige Strepto- und Staphylokokkencolonieen.

Im physikalischen Befunde stellte sich während der Monate Januar, Februar und März keine Veränderung ein.

Das Sputum war im März sehr spärlich, nur wenige Tage in der Woche expectorirte Patientin einen eiterigen Ballen, der von Ende Februar ab keine Secundärbakterien mehr enthielt. Im März und April konnte ich nie mehr Streptokokken züchten, auch nicht nach Ausstrich eines Sputumflöckchens. Die T.B. waren nach wie vor in grossen Mengen vertreten.

Epikrise: Die klimatische Heilwirkung beschränkt sich somit auch in diesem Falle auf die Beseitigung der Mischinfection, die im Anfang eine active, mit Fieber verbundene war, dann in eine passive, mit normalen Temperaturen überging. Von Ende Februar ab war die Tuberculose eine uncomplicirte, die kein Fieber hervorrief, unter klimatischen Einflüssen ganz unverändert blieb.

Fall 50.

J. A. v. K., 31 Jahre alt.

Anamnese: Patient erkrankte vor 22 Jahren an rechtsseitiger exsudativer Pleuritis. Ein Jahr darauf Recidiv, nach zwei weiteren Jahren Spitzenkatarrh rechts. 1876 Hämoptoë. 1878 trat angeblich Heilung ein.

Drei Jahre war kein Auswurf mehr vorhanden. 1881 erkrankte Patient von Neuem unter Fieber und Blutung. Bald stellte sich Auswurf ein. Es handelte sich dem Befunde von damals gemäss um eine Neuaffection der rechten Spitze. 1882 erklärte man Patientin wieder für geheilt. Kein Auswurf mehr. Im Spätsommer 1885 acquirirte er auf Norderney eine schwer fieberhafte, linksseitige Lungenaffection. Der Beschreibung nach handelte es sich um eine gangränescirende Pneumonie. Von da ab behielt Patient immer Auswurf, er wurde aber nichtsdestoweniger von Zeit zu Zeit wieder für geheilt erklärt. 1891 stellten sich wieder Fieber, vermehrter Husten und Auswurf ein. Die Temperatursteigerung hielt vier Wochen an und sank dann mit Hinterlassung einer nachweisbaren Infiltration. Das Fieber hatte leicht remittirenden Charakter. Es handelte sich hier, wie später, 1893, wo eine ähnliche, aber etwas schwerere fieberhafte Erkrankung

sich zum Lungenleiden gesellte, um eine Mischinfection durch Streptokokken oder um eine Grippe.

1894 im Januar wieder Fieber, aber, wie Patient sagt, kein Rückfall; es handelte sich um eine lang sich hinziehende Grippe. Da der sehr gut beobachtende Kranke das Leiden von 1891 und 1893 einen Rückfall nennt und genau von der Grippe des Jahres 1894 unterscheidet, ist anzunehmen, dass es sich damals um eine Streptokokkeninfection, nicht um Grippe gehandelt hat.

Status: Patient ist ein gesund aussehender Mann. Die rechte obere Thoraxseite erscheint erheblich geschrumpft, betheiligt sich wenig an der Athmung. Percutorisch lässt sich bis zur dritten Rippe bruit de pot fêlé und Schallhöhenwechsel nachweisen. Auscultatorisch nimmt man nach Hustenstössen klingende, trockene Rhonchi, bronchiales bis amphorisches Athmen, das Anblasegeräusch wahr. Hinten sind die Verhältnisse weniger ausgesprochen. Ueber dem Mittel- und Unterlappen ist das Athmen zu scharf und rauh.

Links über der Spitze scharfes In- und beinahe hauchendes Exspirium. Wenige Rhonchi nach Husten. Ueber der linken dritten und vierten Rippe etwas ausserhalb der Mamillarlinie findet man einen hühnereigrossen Dämpfungsbezirk, innerhalb dessen das Athmungsgeräusch deutlich sich von demjenigen der Umgebung unterscheidet. Es ist rauh und scharf, mit sehr seltenen Rhonchis. Hinten Vesiculärathmen, das überall zu scharf ist.

Ein leichter Status febrilis wurde vom Patienten gar nicht bemerkt.

Das Sputum ist gelbgrün, mässig reichlich, äusserst zäh, trocken. Es enthält T.B. G. 10, keine Secundärbakterien. Agar und Blut-Agar steril.

Epikrise: Der vielfach von Mischinfectionen heimgesuchte Kranke leidet nunmehr an einer fieberhaften uncomplicirten Phthise, für die er von dem klimatischen Aufenthalt wenig oder nichts mehr zu erwarten hat, da die Tuberculose zu weit vorgeschritten ist.

Die specifische Behandlung wäre hier dringend angezeigt und hätte den sicheren Erfolg der Entfieberung und eventuell der Heilung, wenn später Rippenresectionen zur Verkleinerung des Thorax vorgenommen würden.

Es stehen mir noch eine Reihe von Sputumbefunden zur Verfügung von in Davos seit Jahren niedergelassenen, früher schwer kranken Phthisikern.

Diese Kranken fühlen sich und leben wie Gesunde und haben meist auch das Aussehen gesunder Menschen.

Von dem früheren — zur Zeit der activen Mischinfection — schweren Leiden sind keine Anzeichen mehr da, es besteht nur noch etwas Husten und Auswurf Morgens.

Dem Sputumbefund nach sind diese Kranken in zwei Categorieen einzutheilen.

Bei der ersten Categorie finden sich im Sputum nur Tuberkelbacillen, keine oder ganz vereinzelte andere Bakterien.

Bei der zweiten Tuberkelbacillen und wenige Staphylokokken. (Staphylococcus albus.)

Nach der Pfeiffer'schen Methode gewinnt man die Staphylokokken in wenigen Colonieen. Es handelt sich hier also um eine passive Mischinfection.

Ausnahmslos haben diese Kranken grosse, physikalisch nachweisbare Cavernen oder Bronchiektasen.

Das Resultat meiner Untersuchungen lässt sich in folgende Sätze zusammenfassen.

1. Unter den tuberculösen Phthisen giebt es nur einen kleinen Procentsatz uncomplicirter Lungentuberculosen.

Die anatomische Ausbreitung der Tuberculose ist hier, falls Fieber besteht, immer viel bedeutender, als man vermuthet und der physikalischen Untersuchung nach annehmen kann.

Im Sputum solcher Kranken sind nach der Pfeiffer'schen Methode keine Secundärbakterien nachweisbar. Bei gründlicher Waschung desselben nach Kitasato lassen sich in geeigneten Fällen, wenn viel Tuberkelbacillen vorhanden sind, diese rein cultiviren.

Die Prognose dieser Fälle ist ungünstig, falls Fieber besteht, und nicht rechtzeitig die Tuberculinbehandlung eingreift und wenn eine Mischinfection hinzukommt.

2. Die meisten Fälle von Lungenphthise stellen Streptokokkenmischinfectionen dar, die unterschieden werden in active — mit Fieber verbundene — und in passive Mischinfectionen, bei denen die im Sputum nachweisbaren Streptokokken kein Fieber hervorrufen.

Die Diagnose der activen Mischinfection wird aus der bakteriologischen Sputumuntersuchung gestellt.

Die nach Pfeiffer wiederholt angelegte Cultur enthält Streptokokken in Reincultur oder in zahlreichen Colonieen neben wenigen anderen Bakterien.

Beinahe ausnahmslos haben hier die Streptokokken das Lungenparenchym inficirt und bedingen daselbst eine Entzündung.

Ihre Anwesenheit im Lungengewebe äussert sich oft in Gegenwart auch nur kleiner tuberculöser Herde, durch alle die bekannten, Phthisen eigenthümlichen Symptome des Fiebers, der Nachtschweisse, Appetitlosigkeit, Abmagerung u. s. w.

Die Schwere des Krankheitsbildes hängt vielfach davon ab, ob normales, oder narbig verändertes, schiefrig indurirtes Lungengewebe von der Infection betroffen ist, ferner von der Ausdehnung der primären und secundären Infection.

Selten bilden Streptokokken im Lungengewebe abgeschlossene Abscesse, von denen aus unter zunehmendem Drucke durch Resorption toxischer Substanzen hohes septisches Fieber entsteht.

Die Prognose der activen Streptokokkenmischinfection ist günstig, wenn sie eine Localtuberculose complicirt, selbst localisirt bleibt und rechtzeitig klimatisch behandelt wird.

In ähnlicher Weise activ wie Streptokokken compliciren die Fränkelschen Diplokokken, Tetragenus und in seltenen Fällen wohl auch Staphylokokken allein, ferner Influenza- und Pseudoinfluenzabacillen u. A. m. die Lungentuberculose.

Wie die active, so wird auch die passive Mischinfection aus der Cultur erkannt.

Treten die Secundärbakterien während mehrerer Sputumuntersuchungen in wenigen Colonieen in der Cultur auf, so rührt vorhandenes Fieber nicht von der Mischinfection, sondern von der Tuberculose, oder von anderswo sitzenden Infectionsherden her.

Lassen sich durchwegs massenhaft Streptokokken bei fehlendem Fieber cultiviren, so muss das Sputum vor der culturellen Verarbeitung gewaschen werden, um die event. den oberen Luftwegen entstammenden, dem Sputum sich beimengenden Bakterien zu beseitigen.

Sind auch dann noch massenhaft Bakterien in der Cultur, so entwickeln sie sich in Cavernen oder Bronchiektasen.

Unter solchen Umständen fällt es oft schwer zu entscheiden, ob vorhandenes Fieber tuberculösen oder septischen Ursprungs ist.

3. Die der Mischinfection in der Aetiologie der Phthise eingeräumte Stellung wird durch die Thatsache gesichert, dass bei der unter klimatischen Einflüssen fortschreitenden Heilung der Phthise die Tuberculose oft unverändert bleibt, während die Mischinfection schwindet.

4. Der Prophylaxe der Phthise erwächst die Aufgabe, jedes phthisische Sputum und eiterige Secrete auch anderer Provenienz aus dem Bereich menschlichen Verkehrs zu beseitigen, um die Zerstäubung des Infectionsmaterials zu verhindern; man hat die Principien der chirurgischen Asepsis auf die Prophylaxe der Phthise zu übertragen.

In der Empfehlung der keimfreien Atmosphäre der hohen See, der Wüste und des Hochgebirges decken sich die Forderungen der Wissenschaft und der Empirie.

5. Die Tuberculose soll rechtzeitig, so lange noch keine Complication vorhanden ist, diagnosticirt und specifisch behandelt werden, weil dies allerorts mit Erfolg geschehen kann.

Die specifische antituberculöse Therapie ist in Gegenwart Fieber erregender Mischinfectionen aussichtslos, unter Umständen gefährlich. In solchen Fällen hat der Tuberculinbehandlung eine klimatische zur Beseitigung der Mischinfection vorauszugehen.

Es sei mir zum Schluss gestattet, Hrn. Geheimrath Koch meinen ergebensten Dank auszusprechen für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die mir vielfach zu Theil gewordenen sehr werthvollen Rathschläge.

Litteratur.

1. Koch, Aetiologie der Tuberculose. *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1884. Bd. II.

2. Gaffky, Langenbeck's *Archiv.* Bd. XXVIII. Hft. 3

3. Ehrlich, Ueber die Pleuritis im Wochenbett, insbesondere über die puerperale hämorrhagische Pleuritis und ihre Beziehungen zu den Mikroorganismen und der Septico-Pyämie. *Charité-Annalen.* 1882. VII. Jahrg.

4. Brieger, Beitrag zur Lehre von der Mischinfection. *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. XI. Hft. 2 u. 3.

5. Kitasato. *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. II. S. 441.

6. Cornet, Ueber Mischinfection der Lungentuberculose. *Wiener medicinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 19 u. 20.

7. Petruschky, Tuberculose und Septicämie. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1893. Nr. 14. — Zur Behandlung fiebernder Phthisiker. *Charité-Annalen.* XVII. u. XVIII. Jahrg.

8. R. Pfeiffer, Die Aetiologie der Influenza. *Diese Zeitschrift.* Bd. XIII.

9. Kossel, Ueber die Behandlung des Lupus mit Tuberculin. *Dermatologische Zeitschrift.* Bd. I. Hft. 1.

10. Ortner, Die Lungentuberculose als Mischinfection. *Beiträge zur klinischen Medicin und Chirurgie.* Wilhelm Braumüller. Wien u. Leipzig.

11. Fränkel u. Troje. *Zeitschrift für klinische Medicin.*

13. Bäumler, Ueber eine besondere durch Aspiration von Caverneninhalt hervorgerufene Form von Bronchopneumonie bei Lungentuberculose. *Deutsche medicin. Wochenschrift.* 1892.

14. Wassermann. *Ebenda.* Nr. 47.

15. Renon, Pseudo-Tuberculose. Aspergillaire. *Travail du Laboratoire du Pr. Dieulafoy.* 1893. Paris. G. Steinheil.

16. Babes, Sur les associations bactériennes de la tuberculose. *I. Congrès pour l'étude de la tuberculose.* Paris 1889. — Sur les associations bactériennes des bacilles de la tuberculose avec des microbes hémorrhagiques. *La Roumaine med.* I. Année Nr. 7. October 1893.

17. Kruse u. Pansini, Untersuchungen über den Diplococcus pneumoniae und verwandte Streptokokken. *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. XI.

18. v. Besser, Ueber die Bakterien der normalen Luftwege. Ziegler's *Archiv.* 1889. Bd. VI.

19. Finkler. *Die acuten Lungenentzündungen als Infectionskrankheiten.*

20. Maragliano, Klinische Formen der Lungentuberculose. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 12.

21. A. Fränkel, Ueber die pseudo-lobäre Form der acuten käsigen Pneumonie. Berliner medicin. Gesellschaft. *Deutsche medicin. Wochenschrift.* 1892. Nr. 50.

22. Derselbe, Ueber die bakteriologische Untersuchung eitriger Exsudate und die aus denselben sich ergebenden diagnostischen Schlussfolgerungen. *Charité-Ann.* 1888. XIII. Jahrg.

23. Leichtenstern, Bemerkungen zur subfebrilen und afebrilen Form der acuten allgemeinen Miliartuberculose. *Deutsche medicin. Wochenschrift.* 1891. Nr. 32.

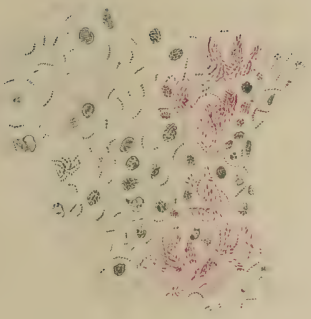
24. Hager, Ueber acute Miliartuberculose u. s. w. *Ebenda.* 1891. Nr. 32.

25. M. Jakowski, Beitrag zur Frage über die sogenannten Mischinfectionen der Phthisiker. *Centralblatt f. Bakteriologie u. Parasitenkunde.* 1893. Bd. XIV. Nr. 23.

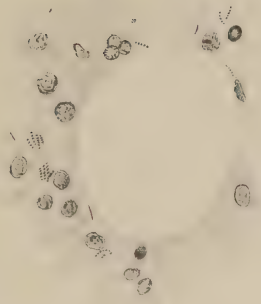
26. Roger. *Traité de médicin.* Paris 1892 u. 1893.

27. Marfan. *Ebenda.*

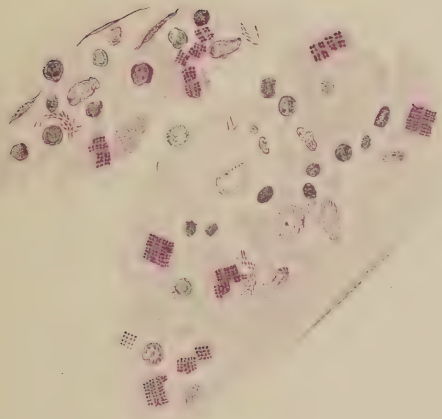
Fall 6. No 1.



Fall 28. No 2.



Fall 28. No 3.



P. Guenther fec. Verlag Veit & Comp. Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY
13 MAY. 1925

Der Micrococcus tetragenus als Eiterungserreger beim Menschen.[1]

Von

Dr. **Viquerat**
in Moudon (Schweiz).

Es bleibt jetzt noch unentschieden, ob dieser Tafelcoccus im Stande ist, Eiterung beim Menschen hervorzurufen; wie bekannt, ist er nur für weisse Mäuse und Meerschweinchen pathogen, andere Versuchsthiere verhalten sich ganz refractär. Der folgende Fall beweist die eitererregende Eigenschaft dieses Tetracoccus.

Ein Italiener, der vor einigen Tagen an Angina catarrhalis gelitten hatte, legte selbst ein Blasenpflaster am Halse in der linken Mandelgegend auf; nach Heilung der Angina trug er sein mit Nasensecret inficirtes Taschentuch um den Hals, es entstand ein subcutaner Abscess am Orte, wo er das Pflaster aufgelegt hatte. Die Infection ging sehr leicht vor sich, da die Haut noch entzündet und wund war. Der Abscess war erst in 14 Tagen nussgross geworden, sehr wenig schmerzhaft und wies geringe entzündliche Reaction auf.

Nach Desinfection der Haut mit Alkohol, Aether und Sublimat wurde ein Einschnitt gemacht; der gewonnene Eiter wurde sofort auf Agar gestrichen und in zwei Gelatinereagensgläschen eingeimpft. Mikroskopisch erwies er sich von reinen Tetrageni durchsetzt; sie nahmen die Gram'sche Färbung gut an und brachten mit der Ribbert'schen Lösung, swie mit Loeffler's Methylenblau eine deutliche Kapsel zum Vorschein.

Ein Gelatinereagensgläschen wurde zu einer Koch'schen Platte gegossen und das andere nach Esmarch gerollt. Es entwickelten sich sehr rasch bei Zimmertemperatur kleine weisse Pünktchen, die bald an Umfang zunahmen und die Gelatine mit einem kuppenförmigen, glänzenden, porzellanartigen Belag überwucherten. Keine Verflüssigung.

[1] Eingegangen am 26. Juni 1894.

Die Strichcultur auf Agar in einer Petri'schen Doppelschale zeigte eine Reincultur desselben Mikroorganismus, längs des Impfstriches wuchsen sehr schöne, weisse, glänzende, feuchte, etwas viereckige und in Reihen aneinander liegende Colonieen.

Zwei Meerschweinchen wurden mit 1 ccm desselben Eiters subcutan inoculirt; es entstand ein grosser Abscess, der sich selbst Bahn brach, die Thiere heilten. Drei weisse Mäuse gingen alle in sechs Tagen an Septikämie zu Grunde; wurde eine Bouilloncultur angelegt, so gelang es mir damit, aber nur bei grossen Dosen (3—4 ccm), die tödtliche Infection bei Meerschweinchen zu erzielen.

Die Tetragenusculturen bewahren ihre Virulenz auf festen Nährböden nicht lange, etwas haltbarer sind sie in Bouillon bei Sauerstoffabschluss, denn es gehört der Micrococcus tetragenus zu den facultativen Anaeröben.

Versuche am Menschen. — Zwei Phthisiker, welche ein Blasenpflaster in der Mohrenheim'schen Grube aufgelegt hatten, wurden mit 1 ccm dreitägiger Tetragenusbouilloncultur in die Blase, nach Herauspumpen des klaren Serums, eingespritzt. Die Eiterung gab sich sofort kund und die Wunde enthielt eine Reincultur dieses Micrococcus; die dadurch entstandene Reaction war sehr gering, schmerzlos und die Eiterung verschwand von selbst in 14 Tagen. Eine zur Zeit erschienene Drüse am Halse wurde excidirt und mikroskopisch untersucht: es wurden viele Tetrageni nachgewiesen, keine anderen Bakterien.

Wird eine Wunde von Zeit zu Zeit, alle 4 Tage, mit 3tägiger Bouilloncultur bestrichen, so erzielt man dadurch nach Belieben eine anhaltende und unbedenkliche Eiterung.

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass der Micrococcus tetragenus zu den wirklich eitererregenden Mikroben gehört, dass er als gefahrloses, ableitendes Mittel in der Medizin angewendet werden kann.

Zur Gewinnung einer Reincultur wird eine Platinöse Nasen-Mund-Bronchiensecret in Gelatine geimpft und in Platten gegossen; schneller verfährt man, wenn das auf Tafelkokken untersuchte Impfmaterial zuerst auf Kartoffeln gestrichen wird; die ersten bei Zimmertemperatur gewachsenen Colonieen sind schleimig fadenziehend und bestehen aus reinen, hier aber kapsellosen Tetrageni.

Untersuchungen über Infection mit pyogenen Kokken.[1]

Von

Dr. **Johannes Petruschky,**
Assistenten am Institut für Infectionskrankheiten.

II. Die verschiedenen Erscheinungsformen der Streptokokken-Infection in ihren Beziehungen unter einander.[2]

M. H.! Die ausserordentliche Verschiedenartigkeit der Erscheinungsformen, welche die durch Kettenkokken verursachten Erkrankungen darbieten, haben schon von jeher zu mannigfachen Erklärungsversuchen Anlass gegeben. Fehleisen[3] und Rosenbach,[4] welche zunächst die Differenzirung der aus Erysipel und aus Eiterungsprocessen gewonnenen Streptokokken versucht haben, behaupteten, constante Unterschiede feststellen zu können. Eine grössere Reihe von anderen Autoren, namentlich E. Fränkel, Doyen,[5] Vidal,[6] v. Noorden,[7] sowie auch die Verfasser der bekannten Lehrbücher von Flügge, C. Fränkel, Baumgarten, vermochten durchgreifende Unterschiede nicht zu constatiren.

Dann haben einzelne Autoren, vor Allem Behring und Kurth, sich wieder besonders um die Unterscheidung einzelner Streptokokken-

---

[1] Eingegangen am 29. Juni 1894.

[2] Nach einem in der Gesellschaft der Charité-Aerzte am 14. Juni 1894 gehaltenen Vortrage.

[3] Fehleisen, Zur Aetiologie der Eiterung. *Arbeiten aus der chirurg. Klinik der Universität Berlin.* III. Theil.

[4] Rosenbach, *Mikroorganismen bei den Wundinfectionskrankheiten des Menschen.* Wiesbaden 1884.

[5] *Revue de chirurgie.* 1888.

[6] *Étude sur l'infection puerpérale, la phlegmatia alba dolens et l'erysipèle.* Paris 1889.

[7] Ueber das Vorkommen von Streptokokken im Blut bei Erysipelas. *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1887.

arten bemüht und die Unterscheidungsmittel zu verschärfen gesucht, während wohl die Mehrzahl der Beobachter gegenwärtig mehr zu der Annahme der Zusammengehörigkeit der für den Menschen pathogenen Streptokokken hinneigt. Allerdings sind die exacten Grundlagen für diese letztere Anschauung noch keineswegs sehr vollkommene; namentlich fehlt es an einer grösseren Zahl von Beobachtungen am Menschen, die hinreichend bakteriologisch controlirt sind, um das nicht selten gleichzeitige Vorkommen von Erysipel und Eiterungen auf dieselbe Streptokokkeninfection zurückzuführen. Allgemeininfection nach Erysipel ist wiederholt beobachtet worden.[1]

Auf einen von Fehleisen beobachteten und bakteriologisch controlirten Fall, der in dieser Frage von Wichtigkeit ist, komme ich noch zurück.

Keineswegs aber möchte ich die neuerdings auch in diesem Sinne citirten[2] Beobachtungen von Jordan[3] in's Feld führen, da dieselben nur zwei Fälle von Staphylokokkeninfection betreffen, in denen der Verfasser auch die aufgetretenen Erysipele auf Staphylokokkeninfection zurückzuführen sucht. Dass diese Fälle für die Streptokokkenfrage nichts beweisen können, ist klar, ganz abgesehen von den Einwendungen, die sich gegen die Beobachtung selbst machen lassen.

Auch die auf dem römischen Congress von Arloing und Chantre[4] mitgetheilten Beobachtungen, nach denen nicht nur die Streptokokkenarten in einander übergehen, sondern sich auch in Bacillen sollen verwandeln können, dürfen wohl nicht ernst genommen werden.

Weit vertrauenerweckender erscheint nach meinen Erfahrungen die Arbeit von Marbaix,[5] der mit Streptokokken verschiedener Herkunft (Endocarditis, Cystitis) theils direct Erysipel am Kaninchenohr erzeugte, theils die Virulenz der Streptokokken durch Kaninchenpassagen so steigern konnte, dass sie Erysipel, bezw. Allgemeininfection bei Kaninchen hervorriefen.

---

[1] Vgl. v. Noorden, a. a. O. und Pfuhl, *diese Zeitschrift.* 1893.

[2] Kurt Müller citirt (*Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XV. Nr. 19 u. 20): „Nachdem durch Jordan (Langenbeck's *Archiv.* Bd. XLII. Hft. 2) die Identität zwischen dem Streptococcus erysipelatis und pyogenes nachgewiesen war . . . . .“ Da nun die citirte Arbeit Jordan's nur von Staphylokokken-Infection handelt, kann für die Identität der Streptokokken natürlich nichts dadurch bewiesen werden und das Citat Müller's ist ein irrthümliches.

[3] Langenbeck's *Archiv.* Bd. XLII. S. 325.

[4] Vgl. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1894. Bd. XV. S. 901.

[5] Marbaix, *Étude sur la virulence des Streptocoques.* Extrait de la revue „La Cellule“. 1892.

Knorr[1] beobachtete die Variabilität der Eigenschaften eines bestimmten „Streptococcus longus“ und erstrebt die Immunisirung von Thieren durch weniger virulente Streptokokken gegen virulentere. Beweisende Beobachtungen über Immunisirung gegen Streptokokken liegen zur Zeit überhaupt noch nicht vor. Gelingt eine gegenseitige Immunisirung von Thieren durch Streptokokken verschiedener Herkunft, so würde man allerdings eine nahe, biologische Verwandtschaft der betreffenden Streptokokkenarten annehmen müssen — wie z. B. zwischen Vaccine und Variola —, die eigentliche Frage nach der Wesenseinheit würde aber nur durch Ueberführung eines Krankheitsbildes in das andere positiv zu beantworten sein.

Es dürfte daher von Interesse sein, solche Krankheitsfälle genauer zu studiren, in denen bereits der natürliche Verlauf der Krankheit eine derartige Ueberführung mit sich bringt; vorausgesetzt die Reinheit der Infection. Eine Reihe derartiger, bakteriologisch von mir controlirter Fälle, die in der Krankenabtheilung des Institutes für Infectionskrankheiten zur Beobachtung kamen und in ihrem Verlauf fast die Klarheit gut angestellter Experimente zeigten, gedenke ich, Ihnen hier wiederzugeben.

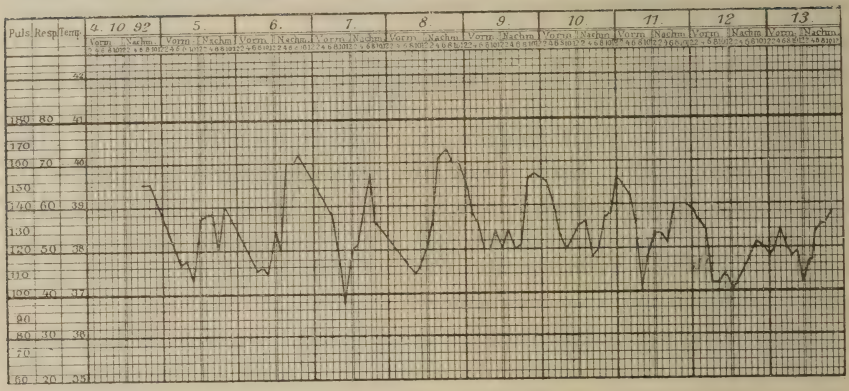
I.

Der erste Fall, über den ich berichten möchte, betraf eine 21jährige Frau, welche im fünften Monat der Gravidität an einer Schwellung der rechten Mamma, verbunden mit Fieber, erkrankte. Da ein Abort befürchtet wurde, liess sie sich am 14./IX. 1892 auf die geburtshülfliche Station der Charité aufnehmen, woselbst der Abort auch erfolgte. Von hier wurde sie wegen der Affection an der Mamma nach der chirurgischen Station verlegt. Daselbst wurde eine Incision in der rechten hinteren Axillarlinie ausgeführt, welche in ödematöses Gewebe führte, aber eine Eiterentleerung zunächst nicht ergab (wie ich durch die freundlichen Mittheilungen des Hrn. Stabsarzt Albers erfuhr). Dagegen begann sich von der Incisionsstelle aus ein Erysipel zu entwickeln, was die Verlegung der Pat. nach dem Institut für Infectionskrankheiten am 4./X. zur Folge hatte.

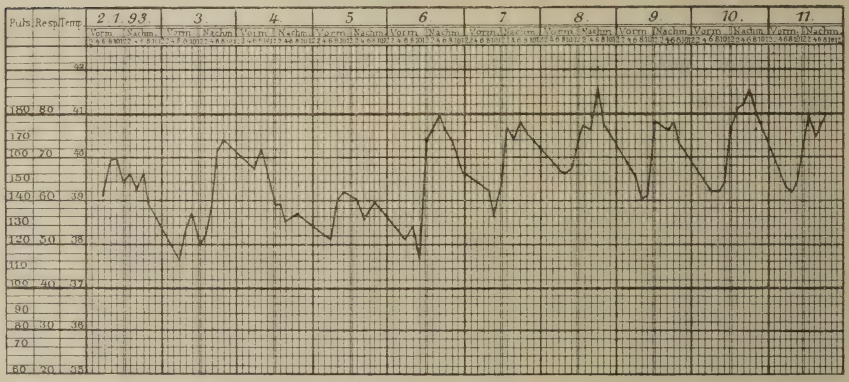
Die Kranke war eine grazile Frau, die das Bild einer schweren, fieberhaften Allgemein-Infection darbot. Die Haut war heiss; Puls 120 in der Minute; Leber und Milz deutlich vergrössert; deutliche icterische Färbung der Haut und der Conjunctiven. Der Genitalbefund war nicht abnorm; das Abdomen nicht aufgetrieben, nicht schmerzhaft. Dagegen bestand erhebliche Schwellung der rechten Mamma und der ganzen rechten Axillargegend. Etwa in der hinteren Axillarlinie war, von einem Jodoformverbande bedeckt, eine ca. 5 cm lange Incisionswunde vorhanden, aus der sich Eiter zunächst nur spärlich entleerte. In der Umgebung dieser Incision zeigte sich ein Erysipel mit deutlichem Rande, welches vorn etwa auf die Hälfte der

[1] *Diese Zeitschrift.* 1893. Bd. XIII.

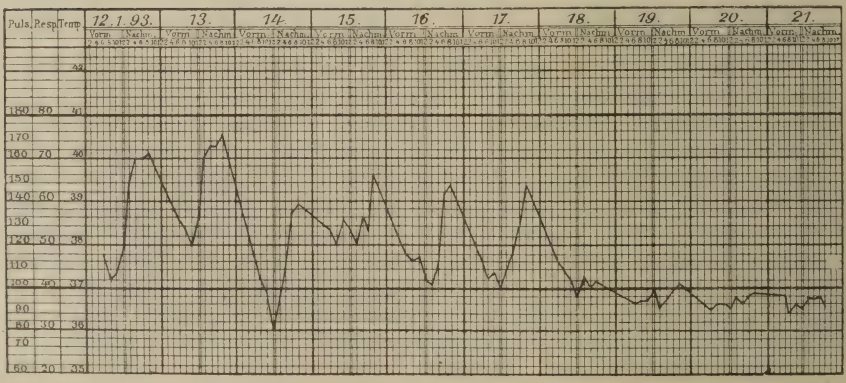
Frau K., Blatt I. Phlegmone, Erysipelas. (Fall I.)



Fr. K., Blatt X. Erysipelas migrans. (Fall I.)



Fr. K., Blatt XI. Erysipelas migrans. (Fall I.)



rechten Mamma, hinten bis in die Nähe des Rückgrates verbreitet war. Ausserdem war der rechte Handrücken etwas ödematös.

Der frisch entleerte Eiter der Wunde wurde sogleich bakteriologisch untersucht und enthielt eine vollkommene Reincultur von langen Streptokokken.

In den nächsten Tagen — der Verband wurde täglich mehrmals gewechselt — floss der Eiter etwas reichlicher; der bakteriologische Befund war stets derselbe.

Am 8./X. wurde eine bakteriologische Untersuchung des Blutes vorgenommen, und zwar nach dem neuerdings von mir beschriebenen Verfahren der directen Verimpfung des durch sterile Schröpfköpfe entnommenen Blutes auf Mäuse.[1] Das Ergebniss war ein positives: die injicirten Mäuse starben an Streptokokken-Infection.

Die Prognose schien sehr infaust, namentlich da es sich um eine schwächliche, gegen jeden Eingriff sehr empfindliche Pat. handelte.

Die Behandlung bestand in Einpinselung des Erysipels mit Aether camphoratus, Darreichung von Campher innerlich, sowie von Wein und warmem Getränk, welches die schon vorhandene Neigung der Pat. zum Schwitzen noch begünstigte.

Am 10./X. blieb das Erysipel stehen, die Eiterung aber wurde reichlicher, während der Icterus allmählich zurückging; am 14./X. war letzterer nur noch an den Conjunctiven bemerkbar. Unter reichlichem Schlaf stellte sich auch subjective Erleichterung ein. Das Erysipel ging zurück, die Schwellung in der Rückengegend verschwand allmählich, nur die Gegend der rechten Mamma blieb noch erheblich geschwollen.

Eine erneute Blutuntersuchung am 19./X. ergab ein negatives Resultat.

Auf diesem Punkt blieb der Zustand der Kranken eine Weile stehen. Die Schwellung der Mamma zeigte keine Neigung zum spontanen Rückgang; bei Druck auf dieselbe entleerte sich noch reichlich Eiter aus der Incisionswunde, und es schien allmählich auch eine Senkung des Eiters nach unten einzutreten. Das Fieber schwankte noch zwischen 37·2 und 38·8° C.

Herr Stabsarzt Albers, in dessen Behandlung die Kranke auf der chirurgischen Abtheilung gewesen war, wurde hinzugezogen und schlug die Anlegung mehrerer Gegenöffnungen vor, welche am 27. in der Narcose von Albers ausgeführt wurden. Es zeigte sich, dass die ganze Gegend unter der rechten Mamma zwischen den Pectoral-Muskeln von Eiter unterminirt war; es wurden daher zwei Oeffnungen unterhalb der Mamma und eine oberhalb derselben angelegt und das ganze Gebiet durch Einlegung grosser Drains, welche fast täglich kräftig durchspült wurden, von Eiter entlastet.

Am 7./XI. wurde noch ein besonderer kleiner Abscess geöffnet, der sich über dem Sternum gebildet hatte.

Vom 9./XI. ab war die Pat. darauf vollkommen fieberfrei. Der Kräftezustand hob sich allmählich. Die Abscesshöhle verkleinerte sich sehr langsam, die Secretion nahm ab; die Drains blieben vom 12./XII. ab weg. Leber und Milz wurden nur ganz allmählich kleiner. Bakteriologisch war mir von grossem Interesse, dass die Streptokokken noch mit grosser Regelmässigkeit in dem schliesslich gar nicht mehr eitrigen Wundsecret mikroskopisch, sowie

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XVII. S. 59.

namentlich durch Cultur nachzuweisen waren bis zur eigentlichen Verschorfung der letzten Wundflächen. Die Pat. bekam, als die Verschorfung eintrat, noch einen festen aseptischen Verband, um die völlige Abheilung in Ruhe vor sich gehen zu lassen. Die Kranke zeigte sich aber gerade in diesem Stadium der Genesung ziemlich unverständig; sie suchte, durch das lebhafte Jucken der verheilenden Wunden veranlasst, viel an dem Verband zu rücken und scheuerte denselben mehrfach auf den Wunden hin und her.

Da trat am 1./I. 1893 ein in mehrfacher Hinsicht sehr bemerkenswerthes Ereigniss ein. Es zeigte sich eine Temperatursteigerung bis 38·6 und eine von einem der Wundschorfe ausgehende erysipelatöse Röthung der umgebenden Haut. Dass es sich nicht um eine einfache Reizung handelte, zeigte sich sehr bald; denn das Fieber nahm an Heftigkeit zu, und es entwickelte sich ein typisches Erysipel von seltener Schwere, welches von der Infectionsstelle aus nach allen Seiten fast über den ganzen Körper wanderte. Am Kopfe machte es erst an der Haargrenze Halt; von dem völlig ergriffenen Rumpfe (die von dem ersten Erysipel ergriffen gewesenen Stellen erkrankten zum zweiten Male) ging es auf die Oberschenkel über und verlor sich dann in einzelnen Flecken auf den Unterschenkeln.

Erst am 19./I. blieb das Fieber weg, das Erysipel blasste ab und die ausserordentlich heruntergekommene Pat., welche auch diese schwere Erkrankung glücklich überstanden hatte, erholte sich allmählich.

Der Fall ist in mehrfacher Hinsicht interessant:

1. dadurch, dass er zeigt, mit wie ausgedehnten und schweren Streptokokken-Infectionen der menschliche Körper zuweilen fertig zu werden vermag, selbst dann, wenn die Streptokokken bereits in die Blutbahn übergegangen sind;

2. hinsichtlich der Frage, ob es verschiedene oder die gleichen Mikroorganismen seien, welche Erysipel einerseits, Eiterung und Sepsis andererseits verursachen. Dieser Fall hat — allerdings nicht allein für sich, sondern im Verein mit einer grossen Anzahl anderer Beobachtungen — wesentlich dazu beigetragen, mir die Ueberzeugung zu geben, dass die Aetiologie des Erysipels und der durch Streptokokken bedingten Eiterungen eine einheitliche sei, und dass es nur von den näheren Infectionsbedingungen abhängt, ob das eine oder andere erzeugt wird. Es entstanden in diesem Falle zweimal mehr oder weniger schwere Erysipele, als die inficirenden Kokken Gelegenheit hatten, in die Lymphgefässsysteme der Oberhaut einzudringen. Das erste Mal hat ihnen offenbar das Messer des Chirurgen den Weg erleichtert; das zweite Mal hat die Pat. selber durch das Scheuern des Verbandes auf den Wundschorfen Verletzungen der Umgebung durch den noch Infectionskeime enthaltenden Schorf bewirkt. An dieser Stelle sei erwähnt, dass bereits im Beginn der Krankheit Infectionsversuche mit dem von der Kranken gelieferten Eiter und den daraus gezüchteten Streptokokken gemacht wurden, welche bei mehreren Kaninchen typisches Ohr-Erysipel erzeugten. Also auch der Thier-

versuch stützte schon in diesem ersten Falle die Annahme, dass derselbe Streptococcus Ursache der Eiterung und des Erysipels gewesen war.

3. ist der Fall noch von Interesse bezüglich der Frage: Wie wird der Körper mit so grossen Streptokokkenmengen fertig? Man kann sich da nach Analogie anderer Infectionsprocesse drei Wege der Beseitigung der Krankheitskeime denken: Entweder der Körper wird allmählich resistent, er erwirbt eine Immunität gegen den betreffenden Infectionsprocess; oder zweitens die Infectionserreger sterben im Körper ab; oder endlich sie verlieren ihre Infectionstüchtigkeit. Alle drei Annahmen können auf den vorliegenden Fall keine Anwendung finden. Denn dass der Körper nicht unempfänglich gegen Streptokokken-Infection geworden war, beweist das überaus schwere Erysipel-Recidiv. Dass die Streptokokken während des ganzen Rückganges der Eiterungsprocesse nicht ohne Weiteres absterben, wurde wiederholt durch Cultur nachgewiesen und zeigte sich schliesslich ganz evident durch die Erysipel-Infection von einem der Wundschorfe aus. Gleichzeitig wurde hierdurch bewiesen, dass die noch vorhandenen Streptokokken nicht etwa nur verkümmerte Reste ohne Infectionskraft waren, vielmehr war die von ihnen bewirkte Neuinfection eine noch weit heftigere als das erste Erysipel, das die Kranke durchgemacht hatte.

Nun liegt es ja nahe, an ein viertes Moment, die von Metschnikoff stets in den Vordergrund gestellte Phagocytose als Wehrkraft des Körpers zu denken. Dieselbe ist ja bei dem Rückgang fast jeder Bakterieninfection zu beobachten, und ich möchte, wie schon früher,[1] ohne Weiteres zugeben, dass man ihr Vorhandensein oder Fehlen zuweilen rein äusserlich als einen ziemlich guten Maassstab für den voraussichtlichen Ablauf des Infectionsprocesses ansehen kann. Auch in dem vorliegenden Falle habe ich ganz unzweifelhaft phagocytäre Processe bei der wiederholten mikroskopischen Untersuchung des Eiters und der Wundsecrete beobachtet; stets aber überwogen die freien, in Zellen nicht eingeschlossenen Streptokokkenketten sowohl, als die nicht streptokokkenhaltigen Zellen; es hätte nach diesem Befund hier eigentlich Wunder nehmen müssen, dass der Process wirklich in Besserung überging. Es müssen also Factoren vorhanden gewesen sein, welche auch die nicht von Zellen occupirten Streptokokken am Weiterwuchern verhinderten und jene eigenthümliche Balance des Krankheitsprocesses bedingten, in welcher die Infection gleich einer Waage nur wenig um den Punkt des Gleichgewichtes hin und her schwankt, bis der Körper schliesslich das Uebergewicht behält. Die Phagocytose allein vermag es auch nicht zu erklären, warum die Leukocyten, die ja während des langen, glücklich verlaufenden Krankheitsprocesses Gelegen-

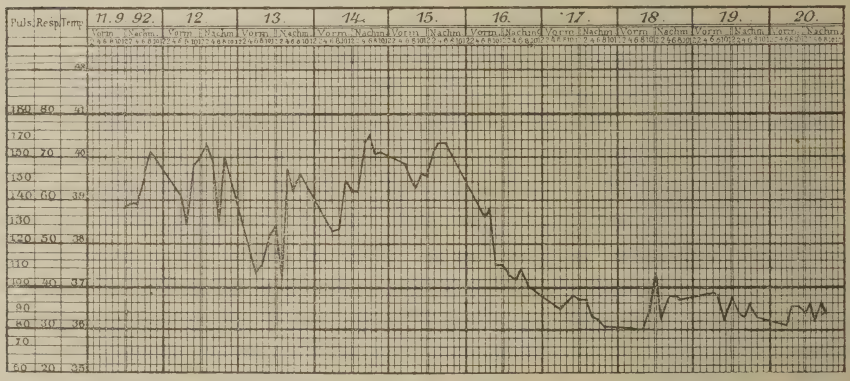
[1] *Beiträge zur pathol. Anatomie u. s. w.* von Ziegler und Nauwerck. 1888. Bd. III. S. 359 ff.

heit und „Uebung“ im Vertilgen von Streptokokken genug gehabt haben mussten, warum diese zum Schluss das wiederbeginnende Erysipel nicht im Keim ersticken konnten, sondern ihm ruhig seinen Lauf lassen mussten. Es wird bei solchen Beobachtungen immer wieder klar, dass unsere Kenntniss der Wehrkräfte des Körpers gegenüber den Infectionen, trotz mancher sehr erfreulichen Fortschritte doch noch keineswegs am Ende angelangt ist; und gerade die Streptokokken-Infection erscheint mir als sehr geeignetes Paradigma, um der Erforschung der Vorgänge bei der sogenannten „Naturheilung“ näher zu treten.

II.

Der zweite Fall, über den ich kurz berichten möchte, betrifft eine Kranke, welche angeblich nach einem auf der Strasse erlittenen Stoss gegen die rechte Brust eine Mastitis acquirirte, welche sie eine Zeit lang zu Hause behandelte. Schliesslich liess sie sich in die Charité aufnehmen und kam zunächst auf die äussere Abtheilung, wurde aber noch am Abend desselben Tages wegen eines von der spontanen Durchbruchstelle des Mamma-Abscesses ausgegangenen Erysipels nach dem Institut für Infectionskrankheiten verlegt.

A. K., Blatt I. Mastitis, Erysipelas. (Fall II.)



Es handelte sich um eine grazile Person, welche am 11./IX. 1892 aufgenommen wurde, mit den Erscheinungen einer acuten rechtsseitigen Mastitis. Neben der rechten Mammilla befand sich die unregelmässige Oeffnung eines Abscesses, welcher reichlich Eiter secernirte. Die Umgebung zeigte deutlich erysipelatöse Röthung mit scharfem Rand — es war ohne Weiteres ersichtlich, dass es sich nicht um jene diffuse Röthe handelte, welche die Umgebung grösserer Abscesse so häufig charakterisirt, sondern wieder um ein von dem (in diesem Falle spontan durchgebrochenen) Eiterherd ausgegangenes Erysipel. Von dem weiteren Verlauf will ich nur kurz erwähnen, dass das Erysipel noch erheblich weiter fortschritt und zwar nach links hin über die linke Mamma bis zur linken Schulter, wo es nach einigen Tagen stehen blieb und abblasste; nach rechts hin ging das Erysipel über die rechte Schulter, über den ganzen Rücken weg und dann nochmals von dieser

Seite über die linke Schulter, die linke Mamma und griff zuletzt nochmals auf die rechte Mamma (in der sich die Ausgangsstelle befand) über. Der ganze Vorgang spielte sich innerhalb 12 Tagen ab (21. bis 23./IX. Fieber-Recidiv). Die neue Infection der linken Mamma vom Rücken her erfolgte unmittelbar nach dem ersten Abblassen, es war also klar ersichtlich, dass selbst eine auch nur ganz kurz dauernde, schnell vorübergehende Immunität der vom Erysipel ergriffenen Hautstellen gegen eine erneute Infection nicht eintritt.

III.

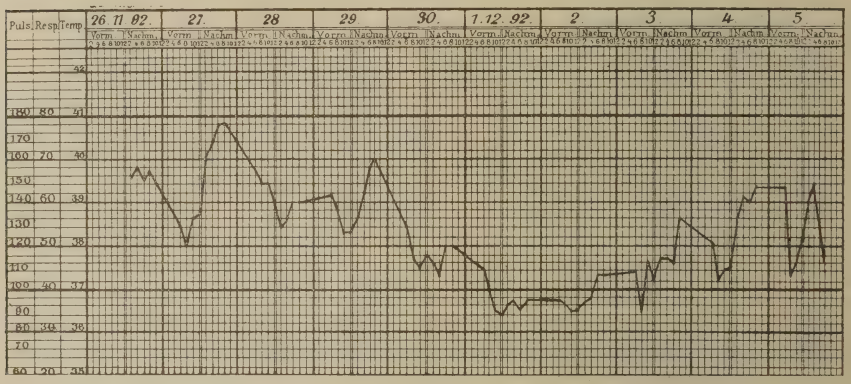
Bei einer 50jährigen Frau, welche am 26./XI. 1892 aufgenommen wurde, war von ulcerirten Varicen des linken Fusses eine Phlegmone und (anscheinend gleichzeitig) ein Erysipel ausgegangen; als die Kranke zur Aufnahme kam, war das Erysipel bereits auf den Oberschenkel übergegangen, namentlich auf die innere und hintere Seite desselben. Das ganze Bein war stark angeschwollen, Fluctuation aber zunächst nirgends zu fühlen. Die Kranke war etwas benommen und hatte hohes Fieber (38·0—40·8), Vergrösserung der Milz oder Leber war nicht nachzuweisen. Ueber den Lungen bestanden Zeichen diffuser Bronchitis. Die Untersuchung des Blutes, welches an drei verschiedenen Körperstellen durch Schröpfköpfe entnommen wurde, ergab ein relativ reichliches Vorhandensein von Streptokokken in der Blutbahn, da nicht nur der Thierversuch, sondern auch die culturelle Aussaat positiv ausfiel. Es handelte sich also wieder um ein gleichzeitiges Vorhandensein von Phlegmone, Erysipel und Septicämie.

Die Behandlung bestand in Einpinselung von Aether camphoratus auf die erysipelatösen Flächen und subcutaner Aetherinjection wegen des sehr kleinen, schlechten Pulses. Im Uebrigen liess ich der Kranken reichlich warme Getränke und Alcoholica reichen, um sie in Schweiss zu bringen. Es gelang dies auch, und das Allgemeinbefinden zeigte seitdem eine sichtliche Besserung: der Anfangs sehr flache, schnelle Athem wurde tiefer und langsamer, der Puls voller, die Benommenheit wich. Die Kranke machte den Eindruck, als sei sie von einem schweren Druck entlastet. Ich bemerke ausdrücklich, dass diese Besserung vor dem operativen Eingreifen eintrat. Vielleicht haben sich die später in der Tiefe entdeckten, sehr ausgedehnten Eitermassen erst zu dieser Zeit gegen die Umgebung abgegrenzt.

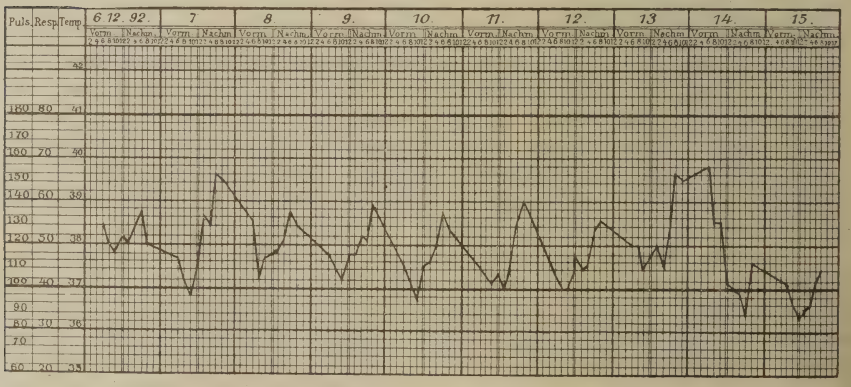
Zunächst wurden am zweiten Tage von einigen Eiter entleerenden Fisteln aus die damit in Verbindung stehenden, oberflächlichen Abscesse auf dem Fussrücken eröffnet, aus denen sich nur mässige Quanta von Eiter entleerten. Das Erysipel ging über den linken Oberschenkel nicht hinaus, blasste vielmehr in den nächsten Tagen ab, und am vierten Tage nach der Aufnahme trat sogar ein Abfall der Fiebertemperatur ein, welcher volle drei Tage anhielt. Vom 3./XII. an zeigte sich wieder Fieber. An der Innenfläche des Unter- und namentlich auch des Oberschenkels befand sich noch eine harte Infiltration und Oedem der umgebenden Haut. Am 5./XII. wurden zwei Incisionen am Unterschenkel angelegt, welche zunächst nur wenig Eiter zu Tage förderten. Am 7./XII. erst wurde Fluctuation an einer Stelle des Oberschenkels deutlich und die Incision eröffnete hier einen offenbar sehr grossen Abscess, welcher etwa 100 ccm Eiter lieferte. Auf Rath des Hrn. Stabsarzt Albers, welcher mich auch bei diesem Falle

freundlichst unterstützte, legte ich dann unter Führung einer starken Sonde sogleich eine Gegenöffnung am anderen Ende des Abscesses an. Die Entfernung zwischen beiden Oeffnungen betrug 19 cm. Darauf wurde ein dicker Drain eingelegt. Von dem weiteren Verlauf des Falles dürfte hier nichts weiter von Interesse sein, als einige bakteriologische Beobachtungen, zu welchen derselbe Gelegenheit bot. Zunächst wurde trotz der täglichen Behandlung der Wundgebiete mit den verschiedensten Desinficientien eine

Frau G., Blatt I. Phlegmone, Erysipelas. (Fall III.)



Fr. G., Blatt II. Phlegmone, Erysipelas. (Fall III.)



Sterilisation derselben nicht entfernt erreicht. Die Streptokokken waren wiederum bis zuletzt in den Wundsecreten nachweisbar. Ausserdem aber hatte sich im Anschluss an die durch einen Collegen vorgenommene Digitaluntersuchung (trotz anscheinend sorgfältigster Handdesinfection) auch der Bac. pyocyaneus eingestellt, welcher sich, aller Desinfectionsversuche spottend, bald über das ganze Wundgebiet verbreitete und auch erst mit dem Schliessen der Wunden verschwand. Irgend welcher Schaden ist der Kranken nicht dadurch erwachsen. Dieser Vorfall bot jedoch Veranlassung im Hin-

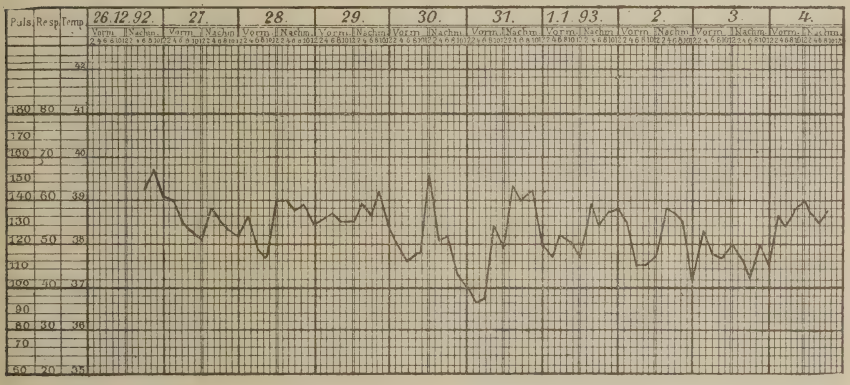
blick auf die betreffenden Mittheilungen von Schimmelbusch die Achselhöhlen sämmtlicher zur Zeit auf der betreffenden Baracke befindlichen Pat. auf das Vorhandensein des Bac. pyocyaneus zu untersuchen. Er fand sich bei keiner einzigen.

Hervorgehoben sei noch, dass auch mit dem Eiter dieser Patientin typisches Erysipel am Kaninchenohr erzeugt werden konnte. Für Mäuse zeigte der Streptococcus hohe, aber nicht maximale Virulenz.

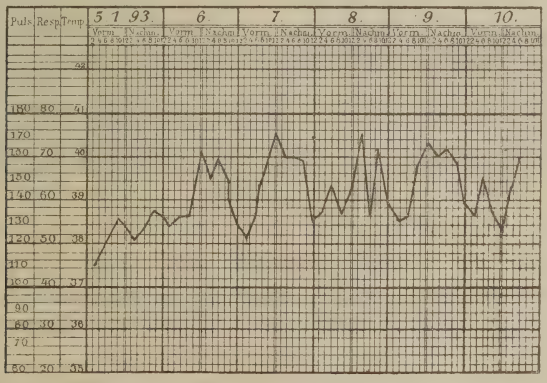
IV.

Der vierte Fall, den ich kurz erwähnen möchte, betraf eine Frau, bei welcher an einer Stelle des linken Oberarmes unter dunkler Verfärbung der

Frau Kl., Blatt I. Erysipelas, Phlegmone, Sepsis. (Fall IV.)



Fr. Kl., Blatt II. Erysipelas, Phlegmone, Sepsis. (Fall IV.)



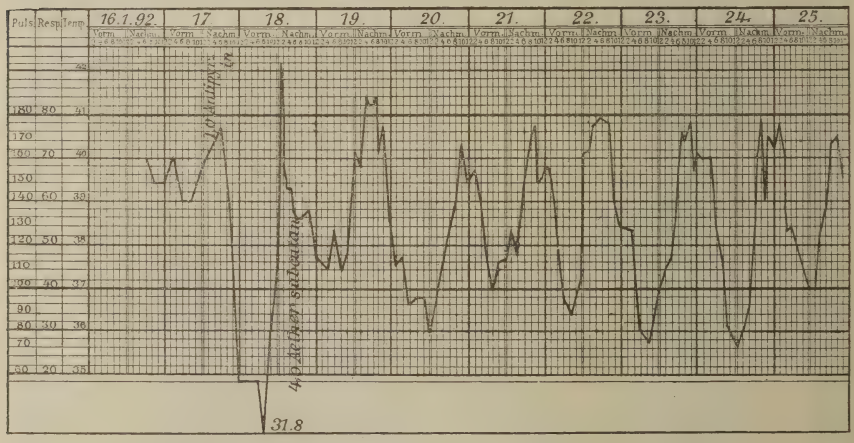
Haut eine Nekrose entstanden war, in deren Umgebung sich starkes Oedem und Blasenbildung zeigte. Das Aussehen der Affection liess an Milzbrand denken. Die bakteriologische Untersuchung ergab jedoch eine Reininfection

mit Streptokokken.[1] Von der nekrotischen Stelle aus verbreitete sich ein Erysipel, welches trotz der Behandlung mit Aether camphoratus und reichlichen Phenolinjectionen in der Peripherie sich weiter ausdehnte. Die Blutuntersuchung ergab auch hier eine Allgemeininfection mit Streptokokken. Der Verlauf war in diesem Fall ein tödtlicher. Bei der Obduction zeigten sich theils ausgedehnte Vereiterungen des Bindegewebes zwischen den Muskeln, theils Nekrose des noch festen Gewebes ohne Einschmelzung. Im Blut und allen Organen waren Streptokokken nachweisbar. Erwähnen möchte ich bei diesem Fall noch, dass zum Vergleich der aus dem Blute, aus dem Rand des Erysipels und aus der Leiche gezüchteten Streptokokken eine genaue Virulenzprüfung derselben an Mäusen vorgenommen wurde, welche bei allen eine übereinstimmende, mittlere Virulenz für Mäuse ergab, wodurch die Annahme der Identität derselben wesentlich gestützt wurde.

V.

Der letzte Fall dieser Gruppe, den ich erwähnen möchte, betrifft eine Puerpera, welche von der geburtshülflichen Abtheilung am 16./I. 1892 nach dem Institut verlegt wurde. Dieselbe war am 1. Januar von einem ausgetragenen Kinde entbunden worden, wobei ein Dammriss eingetreten war, der durch Naht geschlossen wurde.

H. S., Blatt I. Erysipelas post puerperium. (Fall V.)

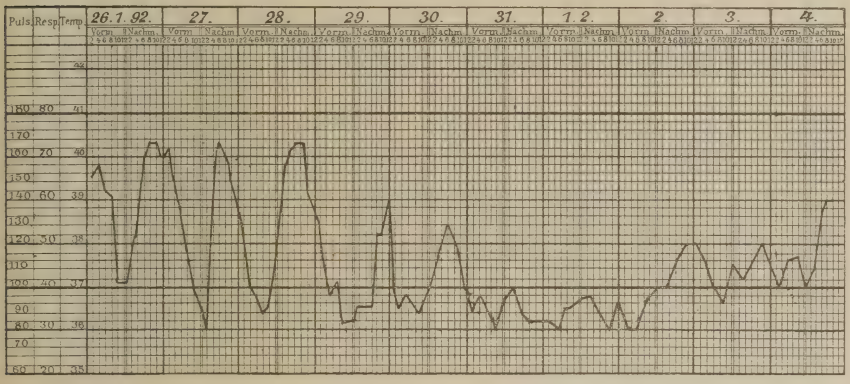


Am 10. Tage des Wochenbettes trat Fieber auf und gleichzeitig ein Erysipel, welches sich von den Genitalien aus auf die Oberschenkel verbreitete. Dasselbe schritt später noch bis zu den Unterschenkeln einer-

[1] Ein ähnlicher Fall wurde schon vorher bei einem Manne beobachtet, der mit milzbrandverdächtiger Infection am Arme aufgenommen wurde. Die bakteriologische Untersuchung ergab auch hier lediglich Streptokokken-Infection. Die inficirte nekrotische Stelle der Haut war sofort vollständig von mir excidirt worden, worauf Heilung eintrat.

seits, zur Mitte des Rückens andererseits fort und blasste dann ab. Eine eigentliche Puerperalinfection der inneren Genitalien ist nicht zu constatiren gewesen, und doch ist wohl anzunehmen, dass die Streptokokken, welche das Erysipel erzeugten — dieselben wurden durch Excision eines Hautstückchens culturell gewonnen — von der Kranken selbst geliefert wurden. Allerdings könnten hartnäckige Skeptiker in diesem, wie selbst

H. S., Blatt II. Erysipelas post puerperium. (Fall V.)



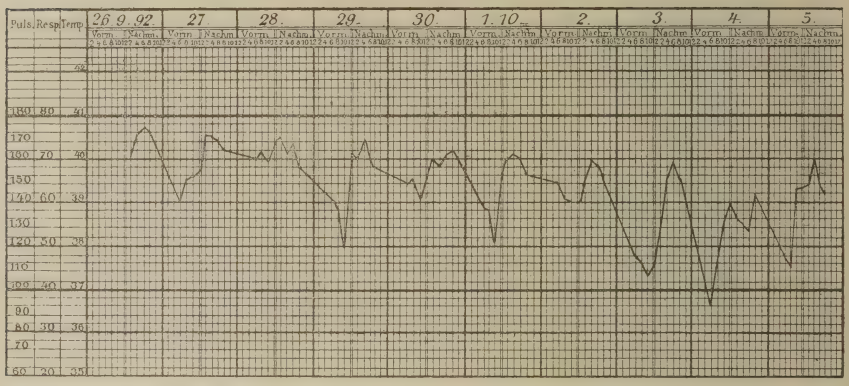
auch in den vorigen Fällen noch Zweifel hegen, da es sich stets um Wunden handelte, welche mit der Aussenwelt in Berührung kamen. Die entfernte Möglichkeit einer doppelten Infection kann daher nicht mit beweisender Schärfe ausgeschlossen werden, obwohl der ganze Verlauf der Fälle, sowie namentlich auch die betreffenden Virulenzprüfungen sichtlich für die Einheit der geschilderten Infectionsbilder sprechen.

Um so wichtiger erscheint es mir aber, nun in einer zweiten Gruppe von Fällen das umgekehrte Bild zu zeigen, d. h. die Ausbildung von subcutanen, gegen die Aussenwelt völlig abgeschlossenen Eiterungsprocessen im Anschluss an ein primäres Erysipel. Fehleisen war bekanntlich anfänglich der Ansicht gewesen, dass der Erysipel-Streptococcus überhaupt keine Eiterung verursache. Später hat er doch einen derartigen Fall beobachtet und durch Verimpfung des Eiters wiederum Erysipel erzeugt. Doch schien er dies noch als eine ganz seltene Ausnahme zu betrachten, und da es sich immerhin nur um einen einzelnen Fall handelte, dürfte es nicht ohne Interesse sein, noch eine Anzahl analoger Fälle zu sammeln, in denen gleichfalls die Einheit und Reinheit der Infection bakteriologisch controlirt ist. Auszuschliessen von dieser Gruppe sind natürlich die nicht so sehr seltenen Fälle, in denen bei Kopferysipel eine secundäre Staphylokokkeninfection, wahrscheinlich von Haarbälgen oder von den Conjunctiven aus, Eiterung verursacht.

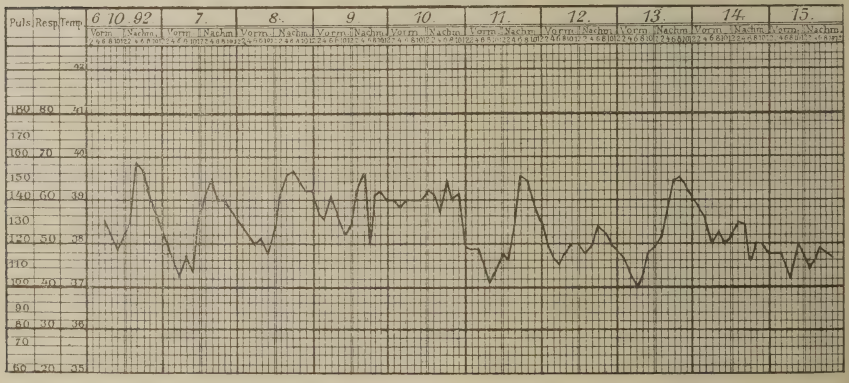
VI.

Am 26./IX. 1892 wurde ein 24jähriges Mädchen mit schwerem Gesichtserysipel aufgenommen. Das Erysipel blieb trotz aller Behandlungsversuche — auch hier wurde Campher äusserlich und innerlich angewandt — nicht auf den Kopf beschränkt, sondern wanderte abwärts über den ganzen Körper. Aus einem am Ohre excidirten Hautstückchen wurde

Sz., Blatt I. Erysipelas migrans. (Fall VI.)



Sz., Blatt II. Erysipelas migrans. (Fall VI.)



der die Krankheit erregende Streptococcus gezüchtet, welcher eine sehr hohe Pathogenität für Mäuse und Kaninchen zeigte. Von der 100fachen Verdünnung der 24stündigen Bouilloncultur genügte 0·1 ccm um Mäuse in 48 Stunden, 0·5 ccm um dieselben in 24 Stunden zu tödten. Ein Kaninchen, welches 0·2 ccm der Bouilloncultur unter die Ohrhaut erhielt, starb an Allgemeininfection mit Streptokokken, während ein anderes, welches mit einer Oese Blut von einer durch den Streptococcus getödteten Maus am Ohr inficirt wurde, an schwerem, aber in Heilung endigendem Erysipel

des Ohres erkrankte. (Bekanntlich wird durch das Passiren der Maus die Virulenz für Kaninchen herabgesetzt.) Dieser Streptococcus, der beim Menschen schweres Erysipel erzeugte, war für Kaninchen zunächst zu virulent, um auch hier nur ein Erysipel hervorzurufen. Erst eine gewisse Herabminderung der Virulenz machte ihn dazu geeignet.[1]

Als das Erysipel bei der Kranken abgelaufen war, konnte man an zwei verschiedenen Stellen des rechten Armes, der besonders stark von dem Erysipel betroffen worden war, unter der völlig intacten, nur eine Epidermisschicht abstossenden Haut durch die gut entwickelte Fettschicht hindurch in der Tiefe Fluctuation fühlen. Es wurde zunächst abgewartet, ob dieselbe sich spontan zurückbilden würde; da dies jedoch nicht geschah, wurde incidirt und an beiden Stellen eine geringe Menge dicken Eiters entleert. Derselbe enthielt eine Reincultur von Streptokokken. Wenige Tage darauf wurde noch an einer dritten Stelle eine Incision nöthig, welche dasselbe Ergebniss hatte. An eine Neuinfection dieser drei, mit einander übrigens nicht communicirenden Eiterherde von aussen her, kann wohl schlechterdings nicht gedacht werden. Es muss daher angenommen werden, dass die Erysipel-Streptokokken hier in Lymphdrüsen gelangt waren, welche sie zur Vereiterung gebracht hatten. Die Thierversuche mit den aus dem Eiter gewonnenen Streptokokken ergaben eine noch etwas höhere Virulenz derselben, als bei den aus dem Erysipel gezüchteten Streptokokken constatirt worden war. Schon von der 1000fachen, und selbst von der 10000fachen Verdünnung der durchgeschüttelten, 24stündigen Bouilloncultur genügte je 0·1 ccm, um Mäuse in 48 Stunden zu tödten. Die mit je einer Oese des Eiters am Ohr geimpften 6 Kaninchen starben sämmtlich an Allgemeininfection mit Streptokokken. (Virulenz-Zunahme durch „Anzüchtung" im Körper.)

Auf die Deutung der Thierversuche komme ich am Schluss noch im Zusammenhang zurück. Zunächst seien noch einige weitere Krankheitsfälle dieser Gruppe besprochen.

VII.

Kurz erwähnt sei zunächst ein Kind, bei welchem vom Scrotum aus ein tödtlich verlaufendes Erysipel sich entwickelt hatte. Ich sah das Kind erst bei der Obduction. Am Scrotum fand sich unter der unverletzten Haut ein Abscess, welcher reichlich Streptokokken enthielt. Ueberdies waren Streptokokken im Blut und sämmtlichen Organen nachweisbar. Hier war also wieder Erysipel, Eiterung und Septicämie zusammen vorhanden. Nach der Lage des Falles ist anzunehmen, dass das Erysipel das primäre gewesen ist.

Die interessante Thatsache, dass Erysipel gerade bei Kindern leicht zur Allgemeininfection zu führen scheint (man vergleiche den sorgfältig beschriebenen Fall Pfuhl's[2]), wird bei der Schlussbesprechung noch berücksichtigt werden.

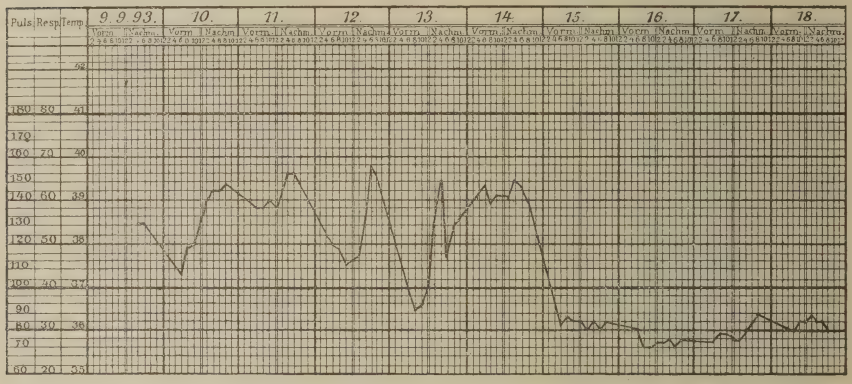
[1] Vgl. die correspondirende Beobachtung in *dieser Zeitschrift.* Bd. XVII. S. 68.

[2] *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XII.

VIII.

Bei einem Kranken, welcher am 24./IX. 1893 mit Gesichtserysipel aufgenommen wurde, entwickelten sich eine ganze Reihe von subcutanen Abscessen am Kopf. Einer derselben sass über dem rechten Auge, ein anderer hinter dem rechten Ohr, noch andere unter der behaarten Kopfhaut. Die bakteriologische Untersuchung des nach erfolgter Incision der verschie-

Pl., Blatt I. Erysipelas faciei mit Eiter. (Fall VIII.)

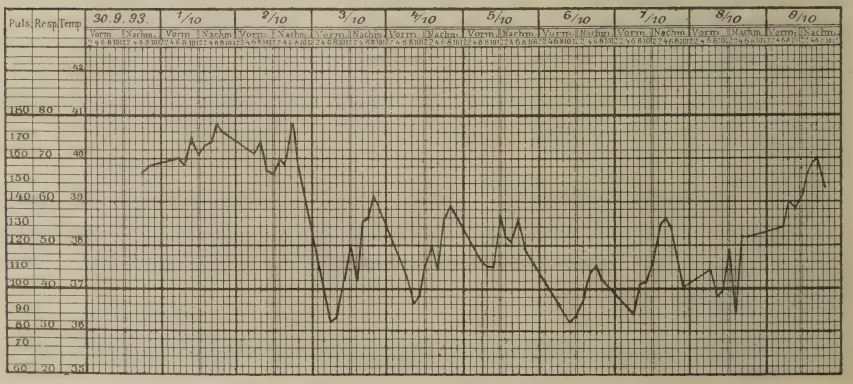


denen Stellen entleerten Eiters ergab überall vollkommene Reincultur von Streptokokken. Bald nach Ausführung dieser Incisionen erfolgte noch spontan der Durchbruch eines tiefer gelegenen Eiterherdes hinter dem Ohr durch die knorpelige Wand des äusseren Gehörganges in das Lumen desselben. Auch dieser Eiter enthielt nur Streptokokken.

IX.

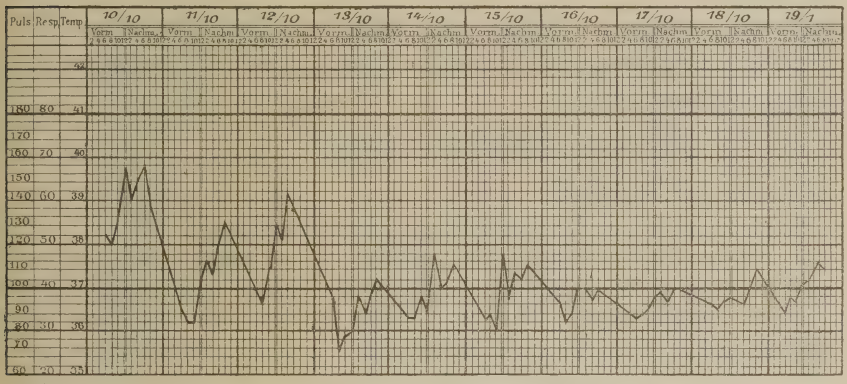
Ein anderer Kranker machte vom 30./IX. bis 14./X. 1893 ein Erysipel durch, welches von der Nase ausgehend das ganze Gesicht ergriff und über

L. Fr., Blatt I. Erysipelas, Otitis. (Fall IX.)



das linke Ohr weg den Nacken und einen Theil des Rückens überzog, wo es Halt machte. Noch vor dem Abblassen des Erysipels trat eine Perforation des linken Trommelfelles mit Eiterentleerung auf. Später stellten sich heftige und andauernde Schmerzen in der Gegend des Processus mastoideus ein, welche durch Anwendung der Eisblase nicht beseitigt werden konnten. Es wurde daher von Hrn. Sanitätsrath Hartmann, der bereits vorher hinzugezogen worden war, die Aufmeisselung des Processus mastoideus ausgeführt,

L. Fr., Blatt II. Erysipelas, Otitis. (Fall IX.)



wobei die erweichten und zum Theil vereiterten Gewebsmassen entfernt wurden. Die culturelle Aussaat dieses, während der Operation mir übergebenen Materials ergab die Anwesenheit von nicht sehr reichlichen Mengen Streptokokken ohne jede Verunreinigung. Durch Verimpfung des so gewonnenen Streptococcus auf das Kaninchenohr konnte in diesem Fall wieder typisches Erysipel erzeugt werden.

Zum Schluss möchte ich noch einen zur Obduction gekommenen Fall erwähnen.

X.

Am 15./II. 1894 wurde ein 51jähriger Mann mit sehr schwerem Gesichtserysipel von der III. inneren Klinik nach dem Institut für Infectionskrankheiten verlegt. In der Nacht zum 16./II. erfolgte der Exitus letalis. Ein bemerkenswerther Befund bei der Obduction war das Vorhandensein einer zähen Flüssigkeit in den Stirn- und Keilbeinhöhlen, in welcher schon bei der mikroskopischen Untersuchung lange Streptokokkenketten nachzuweisen waren. Das Erysipel war offenbar nicht auf die Oberhaut beschränkt, sondern hatte auch die Schleimhäute ergriffen und auf diesem Wege jene Streptokokkenwucherungen in den Nebenhöhlen der Nase verursacht. Dieser Befund macht es übrigens plausibel, wie bei Gesichtserysipel die Streptokokken unter ähnlichen Umständen wie den hier vorliegenden auf dem Wege der Nase nach aussen gelangen und so weitere Verbreitung zu finden vermögen.

So hat sich denn in einer ganzen Reihe von Fällen ein directer Zusammenhang zwischen Erysipel und anderen Erscheinungsformen der Streptokokkeninfection beobachten lassen, und zwar in derartiger Aufeinanderfolge, dass derselbe nicht anders als durch die ätiologische Zusammengehörigkeit dieser verschiedenen Erscheinungsformen erklärt werden kann. Warum das eine Mal diese, das andere Mal jene Form des Krankheitsbildes auftritt, hängt, wie ich schon in meiner ersten Veröffentlichung auseinandergesetzt habe, von dem Zusammentreffen verschiedener Umstände ab. Als solche sind nach den bisherigen Erfahrungen zu nennen:

1. Die Virulenz der inficirenden Streptokokken, die in sehr weiten Grenzen schwanken kann;

2. die Widerstandsfähigkeit des Kranken;

3. der Infectionsmodus;

4. die etwa schon vorher vorhandenen Erkrankungen.

Von besonderem Interesse ist mir (mit Rücksicht auf Punkt 2) die in der Veröffentlichung Pfuhl's „Ueber einen Fall von Allgemeininfection mit Streptokokken in Folge von Erysipel" enthaltene Angabe, dass die Mutter des inficirten Kindes an wunden Warzen und mässigem Fieber erkrankt war, und dass das Erysipel beim Kinde von der Nasolabialfalte ausging. Es ist hier wohl das natürlichste, anzunehmen, dass das Kind den Streptococcus von der Mutter beim Saugen übernommen hat, wiewohl von einer Erysipelerkrankung der Mutter nichts bekannt geworden ist. Ich halte es für sehr wohl möglich, dass ein und derselbe Streptococcus bei einer kräftigen, erwachsenen Frau nur eine leichte Warzenentzündung, bei einem Säugling ein tödtliches Erysipel; ferner z. B. bei einem Lungentuberculösen eine schwere, schliesslich auch tödtliche Secundärinfection und wiederum bei absichtlicher Uebertragung auf die carcinomatöse Mamma einer alten Frau gar keinen Effect hervorruft; während Mäuse mit kleinsten Mengen und Kaninchen mit etwas grösseren Mengen der Bouilloncultur prompt inficirt werden können.

Das Moment der individuellen Widerstandsfähigkeit ist selbst bei ein und derselben Thierspecies, z. B. Kaninchen, von solchem Einfluss, dass von einer Anzahl Kaninchen, welche mit einem geeigneten Streptococcus in ganz gleicher Weise am Ohr inficirt werden, einige Thiere an typischem Erysipel erkranken, während bei anderen nur leichte Röthung oder locale Nekrose, oder andererseits auch eine tödtliche Allgemeininfection eintritt.

Ich möchte es daher zum Theil für einen glücklichen Zufall halten, wenn es mir ohne grosse Opfer an Thiermaterial geglückt ist, auch um-

gekehrt den Beweis zu erbringen, dass mit Streptokokken sehr verschiedener Herkunft bei geeignetem Verhältniss der Virulenz zur Empfänglichkeit der Thiere immer wieder dasselbe Krankheitsbild, nämlich Erysipel des Kaninchenohres erzeugt werden kann (vgl. auch Marbaix, a. a. O.).

Bei zwei Patienten der ersten Gruppe erwähnte ich bereits, dass es gelang, durch Verimpfung ihres Eiters auf das Kaninchenohr typisches Erysipel hervorzubringen. Ebenso habe ich in meiner Publication über die Blutuntersuchungen schon mitgetheilt, dass mit einem aus dem Uterus einer septischen Puerpera gezüchteten Streptococcus dieselbe Wirkung erzielt wurde; und dass der aus einem anderen Falle von Sepsis puerp. gewonnene Streptococcus durch mehrfache Passage des Kaninchenkörpers (bei intraperitonealer Masseninfection) dazu gebracht werden konnte, zunächst Erysipel, nach weiteren Passagen tödtliche Allgemeininfection bei Verimpfung geringer Mengen auf das Kaninchenohr zu erzeugen. Neu möchte ich hinzufügen, dass auch der Pleuraeiter eines an Pneumonie und Pleuritis verstorbenen Kindes, und in einem anderen Falle wiederum der Pleuraeiter einer Phthisica, die an schwerer Secundärinfection mit Streptokokken gestorben war, Culturen lieferte, welche schweres Erysipel am Kaninchenohr erzeugten.

Ein aus der Lunge einer anderen Phthisica gezüchteter Streptococcus konnte wiederum durch Thierpassagen so virulent gemacht werden, dass er schliesslich auch in geringen Mengen verimpft, Allgemeininfection bei Kaninchen hervorbrachte.

Vielleicht hätte ich bei Verwendung grösseren Thiermaterials noch in anderen Fällen das gleiche Ergebniss gewonnen; indess genügen zur Auskunft über die Frage, welche ich mir vorgelegt hatte, auch schon diese Ergebnisse, welche die von Marbaix ergänzen und im Princip bestätigen.

Noch ein Factor ist es, der auf die Zusammengehörigkeit der verschiedenen Streptokokken-Infectionen bedeutsam hinweist; es ist die Eigenart der Fiebercurve, welche alle floriden Streptokokkeninfectionen kennzeichnet. Diese grosszackige Curve, welche Herr Geheimrath Koch kurz als „Streptokokkencurve“ bezeichnet hat, ist charakterisirt durch tiefe Morgenremissionen und hohe Abend- oder Nachmittagselevationen. Rein kommt dieselbe nur bei hinreichend häufiger Messung der Temperatur (mindestens 2stündl.) zum Ausdruck. Die typische Wiederkehr dieser Curve bei vorgeschrittenen Stadien der Lungentuberculose war es auch in erster Linie, welche Hrn. Geheimrath Koch veranlasste, die bei diesem Stadium der Krankheit so häufig gefundenen Streptokokken nicht als

unwesentliche Begleiterscheinung, sondern als hoch verderbliche Infectionserreger anzusehen, eine Auffassung, welche durch die weiteren Beobachtungen immer mehr bestätigt und vertieft worden ist.[1]

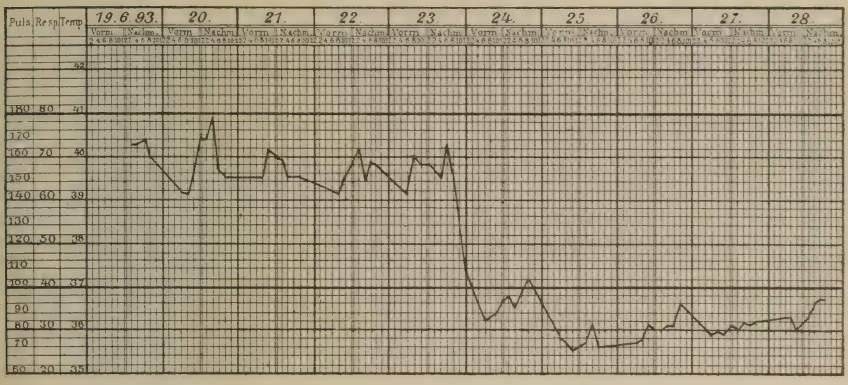
Zum Schluss möchte ich noch eine derartige, besonders typische Temperaturcurve herumreichen, und zwar die Curve jener bereits erwähnten Kranken, welche an Erysipel nach der Naht eines Dammrisses erkrankte. Sie muss allerdings als Extrem des bezeichneten Typus aufgefasst werden. Es findet sich darin übrigens u. a. ein Temperaturanstieg von einer mit den gewöhnlichen Thermometern kaum noch messbaren Collapstemperatur von etwa 31·8° C. bis zu einer Fiebertemperatur von 42·2° C., der wohl als Curiosum angeführt zu werden verdient; er illustrirt, welche gewaltigen Temperaturschwankungen der Körper bisweilen ertragen kann. Für die Richtigkeit der Messungen kann ich mich verbürgen, da ich während des Collaps anwesend war, und mich nachher noch von Stunde zu Stunde von der Richtigkeit der Messungen überzeugt habe. (Der Collaps war wohl durch die Gabe von 1·0 Antipyrin am Abend vorher begünstigt worden; während des Collapses erhielt die Kranke vier Aethereinspritzungen von je 1·0.)[2]

---

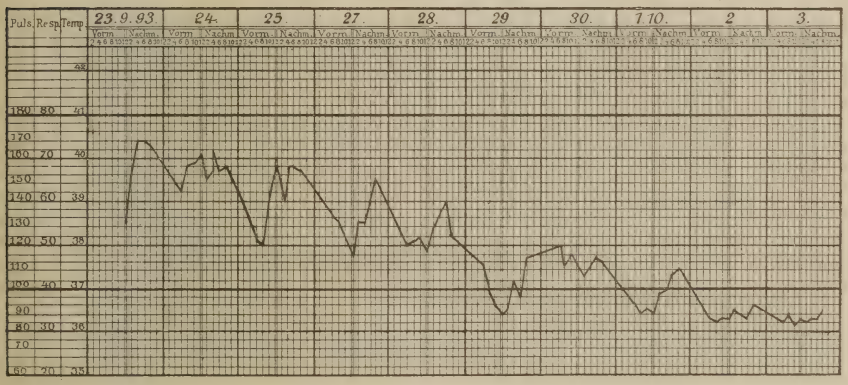
[1] Von Straus sind meine Ausführungen über „Tuberculose und Septicämie" (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1893) so missverstanden worden, als behaupte ich, die „Streptokokkencurve" beweise bereits das Vorhandensein von lebenden Streptokokken im Blute. Bei genauer Kenntnissnahme meiner Angaben dürfte sich dieser Irrthum leicht aufklären. Ich betone ausdrücklich, dass selbst bei der Obduction nur in einem Theil dieser Fälle (damals 8 von 14) Streptokokken im Kreislauf gefunden wurden. Im lebenden Blute schwer fiebernder Phthisiker konnten dieselben noch viel seltener gefunden werden, wie aus meinen Blutuntersuchungen hervorgeht (*diese Zeitschrift*, 1894, Bd. XVII).

[2] In der Discussion wurde mir entgegengehalten, dass viele Streptokokken-Erkrankungen, namentlich Gesichts-Erysipele, nach der geläufigen Lehrmeinung unter „Febris continua" verlaufen. Dies veranlasste mich, alle im Institut für Infectionskrankheiten beobachteten Erysipelfälle daraufhin durchzusehen. Es fanden sich 35 Fälle, die länger als einen Tag gefiebert hatten. Darunter waren nur 5 Curven von annähernd continuirlichem Typus, während 30 Curven die charakteristische Neigung zu Remissionen mehr oder weniger ausgeprägt zeigten. — Eine Auswahl bezeichnender Curven in verschiedenen Uebergängen von der „Continua" zu der häufigeren „Remittens" ist dieser Abhandlung beigefügt. Ebenso eine Anzahl anderer Curven von Streptokokken-Infectionen, welche die allen gemeinsame Neigung zu erheblichen Remissionen und Elevationen durchblicken lassen. Um jedes Missverständniss auszuschliessen, sei betont, dass die „Streptokokken-Curve" im Sinne Koch's nicht als fester Typus, der etwa die bakteriologische Untersuchung zu ersetzen vermöchte, gelten soll, sondern nur als werthvoller Fingerzeig, namentlich bei Mischinfectionen der Tuberculose.

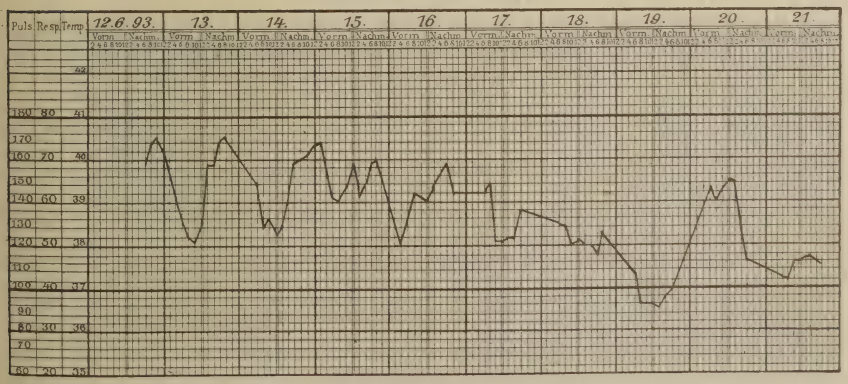
H. S. Erysipelas faciei.



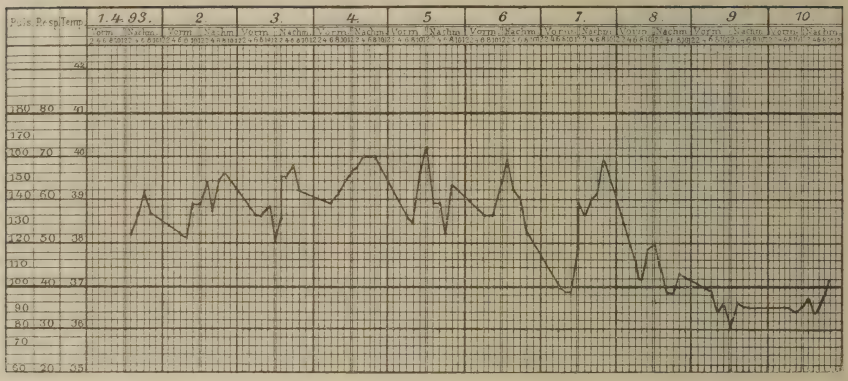
B. R. Erysipelas faciei.



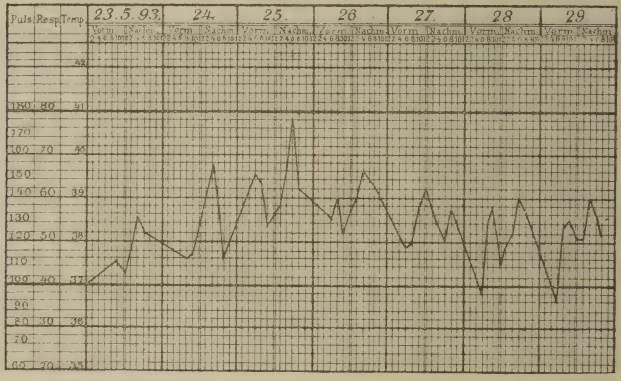
A. N. Erysipelas faciei.



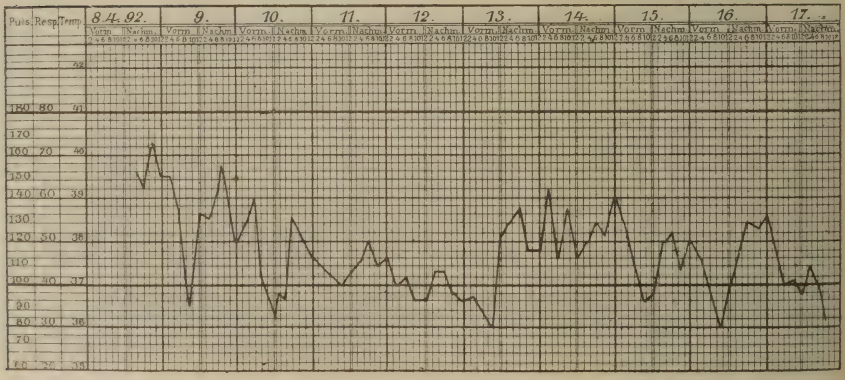
E. Ue. Erysipelas faciei.



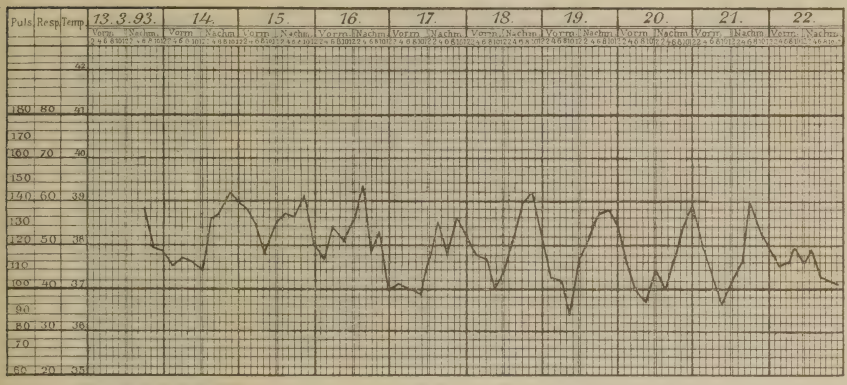
D. Erysipelas faciei.



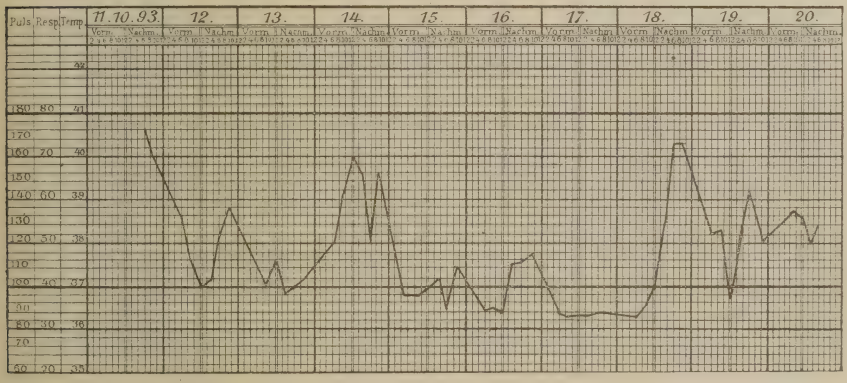
E. H. Sepsis puerperalis.



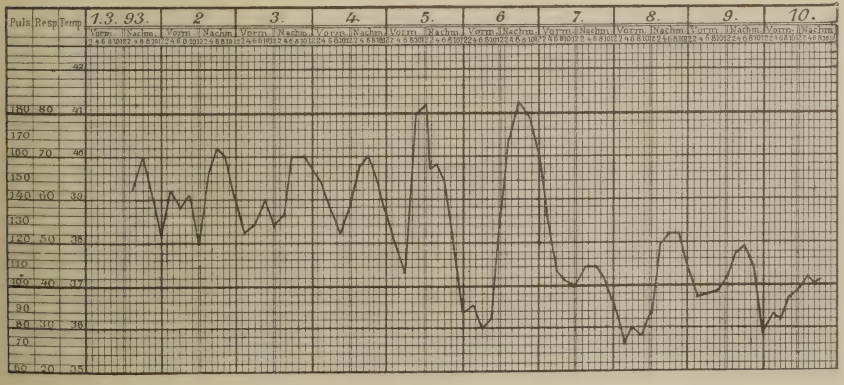
Fr. L. Sepsis puerperalis.



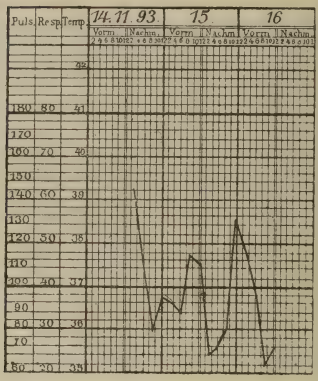
Fr. S. Sepsis puerperalis.



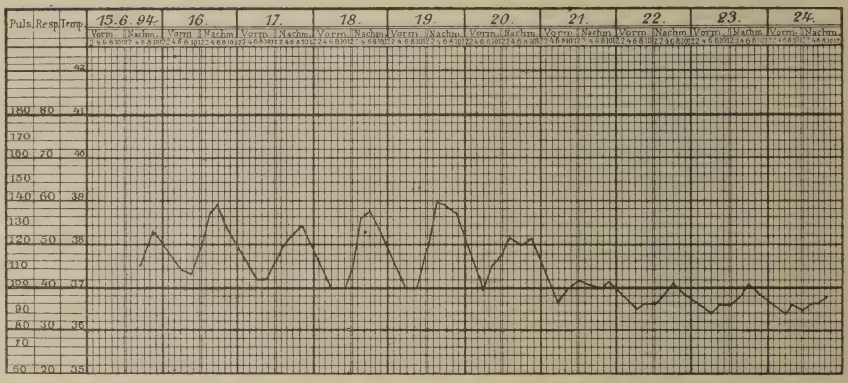
Fr. M.-A. Sepsis puerperalis.



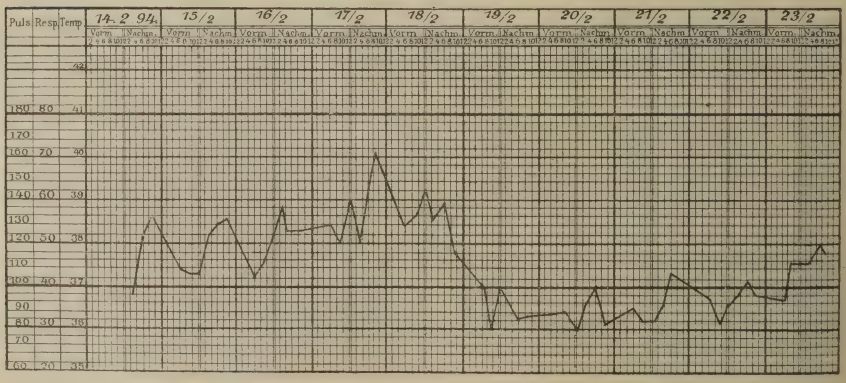
Fr O. Sepsis puerperalis.



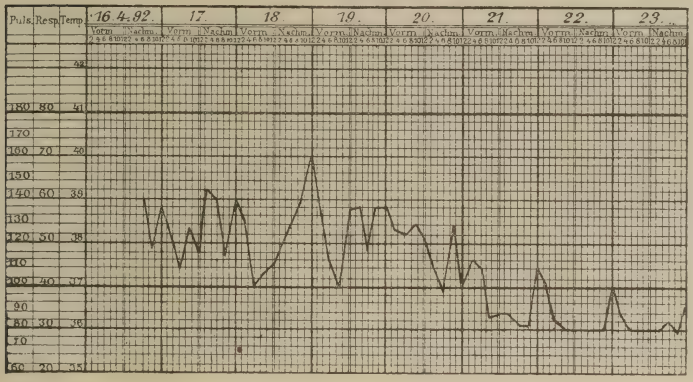
St. Endometritis, Metritis, Parametritis.



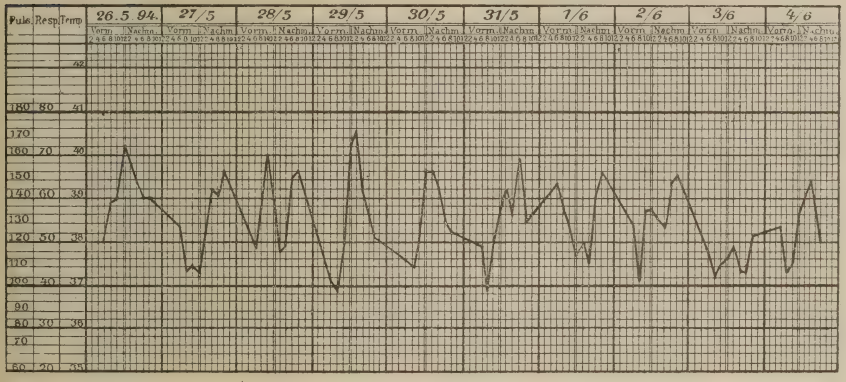
E. M. Angina phlegmonosa.



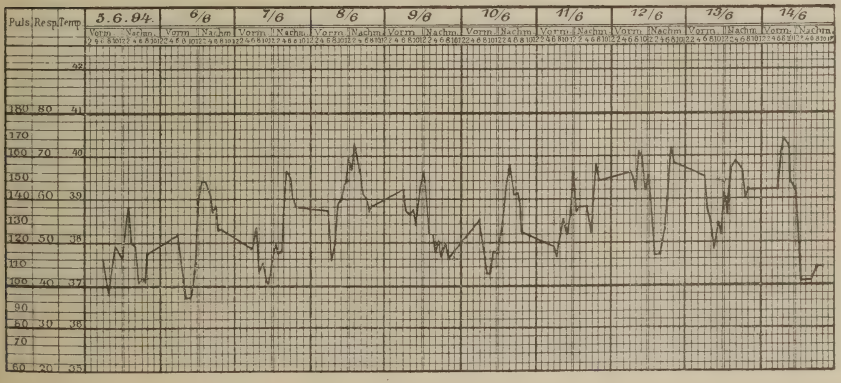
F. Angina apostematosa.



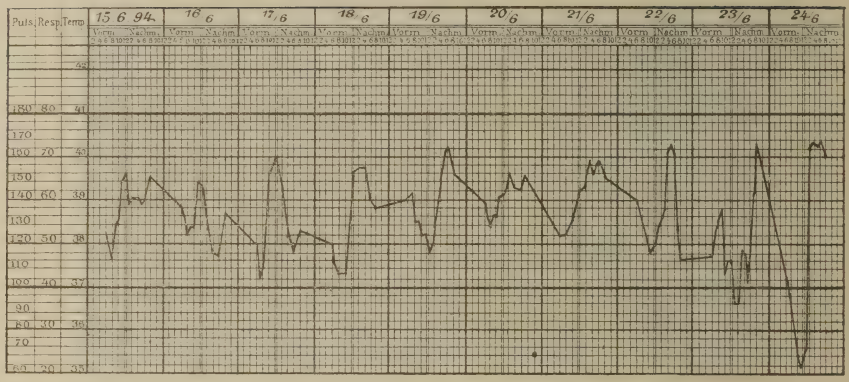
H. L., Blatt V. Tuberculosis pulmonum. Complication mit Streptokokken.



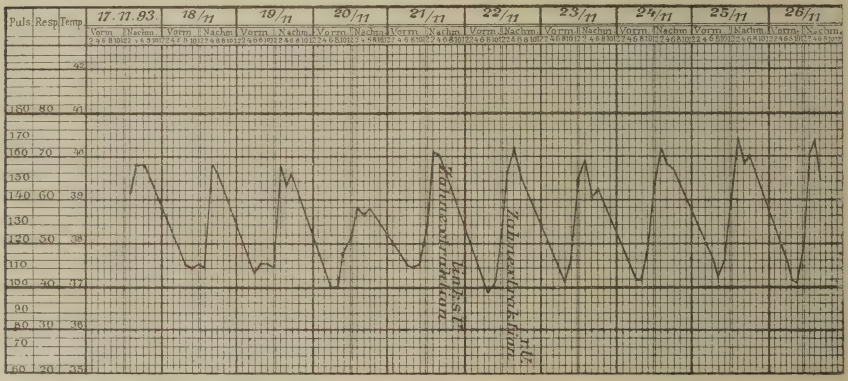
H. L., Blatt VI.



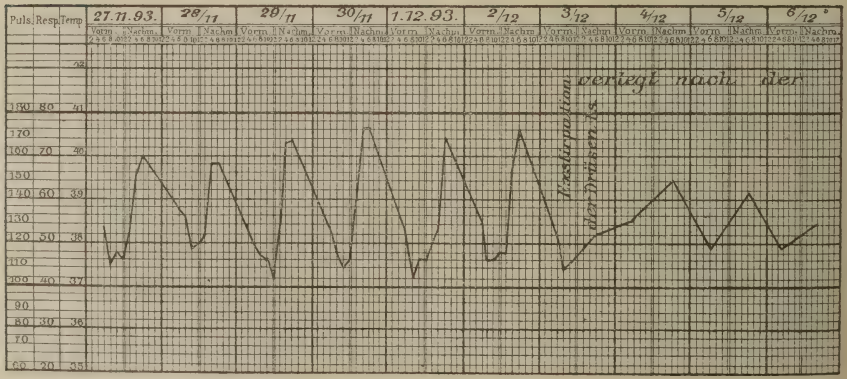
H. L., Blatt VII.



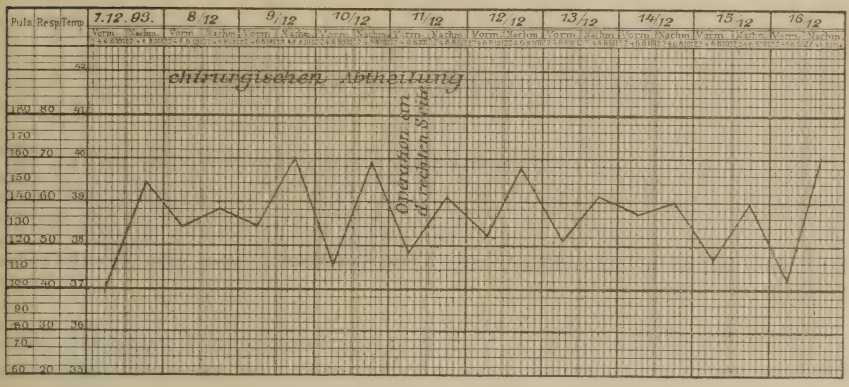
K., Blatt I. Drüsentuberculose mit Streptokokken-Infection.



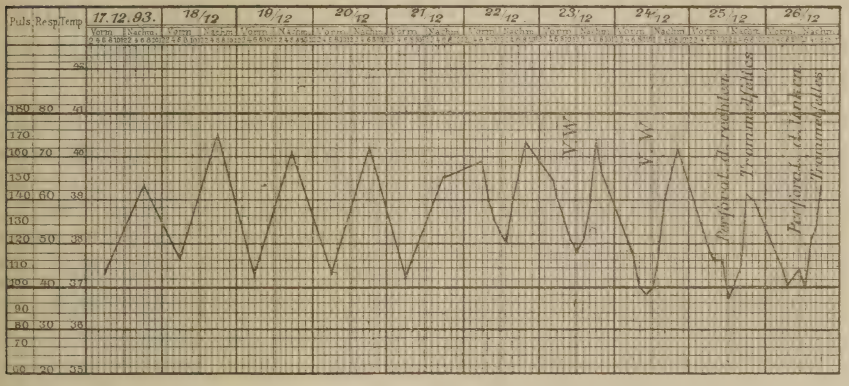
K., Blatt II.



K., Blatt III.



K., Blatt IV.



Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Es giebt reine Streptokokken-Infectionen, bei denen im directen Anschluss an einen primären Eiterungsprocess ein echtes Erysipel sich entwickelt; die Streptokokken des Erysipels zeigen dabei denselben Virulenzgrad wie die des Eiterherdes.

2. Es giebt umgekehrt Eiterungsprocesse, welche im Anschluss an ein primäres Erysipel subcutan entstehen und von den gleichen Streptokokken verursacht werden.

3. Erysipel am Kaninchenohr kann durch Streptokokken sehr verschiedener Herkunft (Abscesse, Puerperalfieber, Pleuritis) erzeugt werden, falls die Virulenz der Streptokokken eine geeignete ist.

4. Alle durch Streptokokken bedingten Krankheitsprocesse haben die gemeinsame Neigung, eine stark remittirende (zackige) Temperatur-Curve zu liefern.

Ueber Stoffwechselproducte von Mikroorganismen.

III. Mittheilung.

Von

Prof. **E. von Sommaruga**
in Wien.

Im Bd. XV dieser Zeitschrift, S. 291, habe ich über Versuche berichtet, die sich auf die Feststellung der Reactionsänderung glycerinhaltiger Nährböden durch das Wachsthum von Mikroorganismen bezogen, habe dabei nachweisen können, dass die weitaus grösste Zahl der von mir verwendeten Arten aus dem Glycerin so viel „Säure" bildet, dass die Nährsubstrate nach entsprechend langer Dauer der Versuche stark sauer reagirten, und habe auch damals die Vermuthung ausgesprochen, dass Bakterien sich durch die Spaltung von Glyceriden das ihnen als Nährsubstanz zusagende Glycerin wohl selbst beschaffen können. Da die Spaltung von Fetten durch Bakterien nicht in allgemeiner Weise verfolgt ist, für Vorgänge im Darme jedoch von grosser Bedeutung sein kann, habe ich nunmehr die gleichen Bakterienarten, die ich bisher studirt habe, auch in Bezug auf ihr Vermögen, Fette zu spalten, geprüft. Die Resultate dieser Versuche bilden den Inhalt meiner gegenwärtigen Mittheilung.

Bevor ich über meine eigenen Versuche berichte, scheint es mir angezeigt, zusammenzustellen, was in dieser Richtung schon an Thatsachen vorliegt. Ich habe mir Mühe gegeben, die bezügliche, sehr zerstreute Litteratur so viel als möglich zu sammeln; bin aber nicht sicher, dies wirklich vollständig erreicht zu haben. In chronologischer Reihenfolge habe ich kurz über nachstehende Arbeiten zu berichten.

Gelegentlich seiner Untersuchungen über Verbrennung von Fetten im Organismus hat H. Schulz[1] auch einen Versuch über das Ranzigwerden von Olivenöl in der Art angestellt, dass er zwei Kölbchen mit Oel längere Zeit auf 100° erhitzte, sodann das eine offen stehen liess, d. h. dem Zutritte der Luft und somit der in ihr enthaltenen Keime aussetzte, das andere dagegen sorgfältig verschlossen aufbewahrte. Nachdem die beiden Kölbchen sieben Monate gestanden hatten, zeigte das Oel im offen gestandenen Kölbchen deutlich saure Reaction, war somit ranzig geworden, das Oel im geschlossenen Kölbchen war dagegen neutral geblieben. Die mikroskopische Untersuchung ergab im ranzig gewordenen Oele keine geformten Fermente. Da weder eine chemische Prüfung des Oeles, noch auch, was zu damaliger Zeit wohl begreiflich ist, keine bakteriologischen Untersuchungen vorgenommen wurden, so hat der Versuch kaum irgend einen Werth. Escherich hat in seiner bekannten Monographie über die Darmbakterien des Säuglings[2] die Resultate von nach exacten Methoden ausgeführten Versuchen über Spaltung des in Kuhmilch enthaltenen Fettes mitgetheilt und nachgewiesen, dass unter den im Milchkoth des Säuglings enthaltenen Bakterienarten an Fett gespalten werden: durch Bac. subtilis 36·19 Procent, durch Streptococcus gracilis 8·80 Procent, durch Bac. lactis aerogenes 34·24 Procent, durch Bact. coli 8·80, 51·49, bezw. 62·68 Procent.

Nencki[3] hat sodann constatirt, dass Fäulniss erregende Spaltpilze die durch die Wirkung des Pankreasfermentes eingeleitete Fettspaltung nicht wesentlich beeinflussen; dass dagegen Galle neben Pankreassaft eine viel weitergehende, selbst totale Spaltung der Fette bewirken kann. Mit Bezug auf eine Arbeit von Duclaux[4] und an diese anknüpfende Bemerkungen Pasteur's, der die Ernährung ohne Darmbakterien für unmöglich hält, ist Nencki der Ansicht,[5] dass alle Darmbakterien nur parasitär sind, und dass die Verdauung bei Wirbelthieren ohne Bakterien besser vor sich gehen kann als bei Anwesenheit derselben. In einer Arbeit über das Verhalten von mit Theerfarben gefärbten Bakterien gegen die entfärbende Wirkung von Säuren wies Bienstock[6] nach, dass auf Butter haltigen Nährböden gewachsene Bakterienarten, so sein Eiweissbacillus, eine Heubacillus ähnliche Art, Bac. pyocyaneus, ein Buttersäurebacillus, Milzbrand- und Typhusbacillen nach Färbung mit Carbolfuchsin

[1] Pflüger's *Archiv für Physiologie.* 1877. Bd. XV. S. 398.
[2] 1886. S. 118.
[3] *Archiv für experimentelle Pathologie.* 1886. Bd. XX. S. 367.
[4] *Comptes rend.* T. C. p. 66.
[5] A. a. O. p. 385.
[6] *Fortschritte der Medicin.* 1886. Bd. IV. S. 193.

der entfärbenden Wirkung von Kaliumpermanganat und Oxalsäure widerstehen, sich somit wie die Syphilisbakterien von Lustgarten verhalten, und wollte dieses Verhalten damit erklären, dass die Bakterien durch Umhüllung mit einer Fettschicht der Wirkung der Säuren weniger zugänglich werden. In diesem Falle ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die betreffenden Bakterien die durch Zerlegung des Fettes abgespaltenen Fettsäuren[1] in ihrem Organismus aufspeichern und hierdurch Veranlassung zur Bildung eines dreibasischen Farbsalzes der höheren Fettsäuren, Stearin- und Oelsäure, geben. Da die Salze der genannten Säuren sich durch ihre geringe Löslichkeit auszeichnen, so ist es auch sehr wohl möglich, dass die zur Entfärbung benützten Säuren bei entsprechender Verdünnung und nur kurzer Zeit der Einwirkung bei gewöhnlicher Temperatur die Farbbase nicht zu entziehen vermögen und dadurch wieder die Bakterien gefärbt lassen, während sie unter gewöhnlichen Umständen dieselben zu entfärben vermögen.

Eine bemerkenswerthe Veränderung in der Virulenz des Milzbrandbacillus und des Mikroben des Barbone bufalino beobachtete Manfredi[2] durch Züchtung dieser Mikroorganismen auf Nährböden, die 33·3 Proc. bis 50 Procent Butter oder Schweinefett enthielten, bei Brüttemperatur. Manfredi behauptet Eingangs seiner Arbeit, dass Fette in gewissen Grenzen ein gutes Nährmittel für Mikroorganismen sein sollen; woher er aber den Beweis für diese Angabe herleitet, ist nicht gesagt; ich komme darauf gleich zu sprechen. In Bestätigung der Versuche Nencki's über die weitgehende Spaltung von Fett durch Pankreassaft und die relativ geringe Wirkung von Spaltpilzen fand Müller,[3] dass, während Hundepankreas in 24 Stunden 43·7 Proc., Schweinepankreas 65·6 Proc. Fett zerlegten, Bakterien, die indess nicht isolirt und näher studirt wurden, nur 9·14 bis 13·4 Procent Fett zu spalten vermochten. Gottstein[4] hat die Ursache der spontanen Spaltung von Glyceriden, die als Ranzigwerden bezeichnet wird, in der Entwickelung von Anaëroben gefunden, indess Lanolin, bekanntlich ein Gemenge von Cholestearіden, Glyceriden und freien Fettsäuren, die Entwickelung von Bac. fluorescens putidus, einer Mischcultur aus der Mundhöhle, in der drei die Gelatine verflüssigende Arten enthalten waren, und von Penicillium glaucum nicht zuliess. Da Gottstein sich nicht davon überzeugte, ob seine Glyceride, wie dies

---

[1] Aus meinen unten mitgetheilten Versuchen ergiebt sich, dass Bac. pyocyaneus Fette energisch, Typhusbacillen sie mindestens nachweislich spalten.

[2] *Rendic. Accad. Lincei.* 1887. [4] 3. p. 535.

[3] *Zeitschrift für klinische Medicin.* 1887. Bd. XII. S. 45 ff.

[4] *Berliner klinische Wochenschrift.* 1887. S. 907.

bei nicht besonders gereinigten ja meistens der Fall ist,[1] nicht auch stickstoffhaltige, d. i. Eiweisskörper enthielten, sind seine Versuche von geringer Beweiskraft. Dass reines Fett allein, in dem kein Stickstoff vorhanden ist, ebenso wenig zur Ernährung von Mikroorganismen tauglich ist, wie das reine Lanolin, von dem dies schon von C. Fränkel[2] nachgewiesen war, liegt ja auf der Hand, und findet hiermit auch die oben erwähnte, irrige Meinung Manfredi's ihre Erledigung. Als letzte mir bekannt gewordene Arbeit, die sich mit dem Einflusse von Fetten auf Bakterien beschäftigt, habe ich noch der von Schmidt[3] gemachten Beobachtungen zu gedenken, durch die nachgewiesen wurde, dass Bacterium coli aus Kinderstühlen durch den schwankenden Fettgehalt derselben wie auch durch Züchtung in butterhaltiger Agargelatine eine ungleiche Färbbarkeit, bezw. Entfärbbarkeit durch Lugol'sche Lösung acquiriren.

Meine eigenen Versuche über Fettspaltung habe ich, um, wie bei allen früheren, volle Aërobiose zu erzielen, in Strichculturen auf Gelatine und Agar ausgeführt; von der Verwendung von Bouillon musste von vornherein abgesehen werden, da auf Zusatz von Oel oder Fett sofort die Bedingungen für Anaërobiose herbeigeführt gewesen wären, und damit ein Vergleich der so erhaltbaren Zahlen mit den auf den anderen Nährböden sich ergebenden unmöglich geworden wäre. Die von mir benützte Gelatine war wie üblich aus 1 kg Fleisch auf 1 Liter Wasser unter Zusatz von 1 Procent Pepton, 0·5 Procent Kochsalz und 10 Procent Gelatine bereitet; für Agar wurden der Bouillon $1^1/_2$ Procent Agar zugesetzt. An Fetten benützte ich als Repräsentanten der pflanzlichen Glyceride Olivenöl, das ich der nachstehenden Analyse zu Folge in besonders reiner Qualität zur Verfügung hatte, als animalisches Fett durch mehrfaches Ausschmelzen und partielles Erstarrenlassen gereinigtes Rinderfett, sogen. Kernfett. Die nach den jetzt gebräuchlichen Methoden[4] ausgeführte Untersuchung ergab für die beiden Arten von Fett folgendes Resultat:

	Olivenöl.	Rinderfett.
Schmelzpunkt	—	46·5°
Säurezahl	2·37	0·83
Verseifungszahl	195·00	200·80

[1] Vgl. König (*Nahrungs- und Genussmittel*, 1879, Bd. I, S. 12), der nach Versuchen von Moser für gutes Rindsschmalz 0·12 Procent Stickstoffsubstanz, nach eigenen Versuchen für Schweineschmalz I. Sorte 0·11 Procent, für solches II. Sorte 0·41 Procent angiebt.

[2] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. I. S. 129.

[3] *Wiener klinische Wochenschrift.* 1892. Bd. V. Nr. 45.

[4] Vgl. über dieselben Benedikt, *Analyse der Fette und Wachsarten.* Berlin 1892. 2. Aufl.

	Olivenöl.	Rinderfett.
Aetherzahl	192·63	199·97
Glycerin aus der Aetherzahl berechnet .	10·54 Proc.	10·94 Proc.
Mittleres Mol.-Gew. der Fettsäuren aus Verseifungs- und Aetherzahl . . .	275·2	266·70
Reinfett aus dem Glycerin berechnet .	91·60 Proc.	99·60 Procent
Freie Fettsäuren als Oelsäure berechnet	1·20 „	0·42 „

Im Vergleiche mit den von anderen Beobachtern gefundenen Zahlen für freie Fettsäuren sind die von mir benutzten Glyceride mit Recht als besonders rein zu bezeichnen; die Prüfung auf Stickstoff ergab bei Olivenöl wie bei Rinderfett ein absolut negatives Resultat, beide waren somit ganz frei von Eiweisskörpern und in meinen mit diesen Fetten vermischten Nährböden kamen als Stickstoffquellen nur die im Fleischwasser nach dem Kochen noch löslich gebliebenen Eiweisskörper, sowie das zugesetzte Pepton in Betracht. Die Menge des zugesetzten Oeles und Fettes habe ich, um eine möglichst gute Emulsion zu erhalten, auf 2 Procent beschränken müssen, da besonders die Vertheilung des Fettes grössere Schwierigkeiten bereitete, als ich erwartet hatte. Bezüglich der Vertheilung von Oel und Fett in Gelatine und Agar war ein wesentlicher Unterschied nicht wahrnehmbar; die Oeltropfen waren kleiner als die von Fett, auch stieg von Fett etwas mehr an die Oberfläche als von Oel. Da eine Reihe von Vorversuchen ergeben hatte, dass es durch das Wachsthum der von mir benutzten Bakterienarten nur ausnahmsweise zur Bildung von soviel „Säure" kam, dass die Nährböden schliesslich saure Reaction aufwiesen, so musste ich die Fettspaltung durch eine Differenzmethode festzustellen suchen. Ich verfuhr nun derart, dass ca. 1·5 Liter Gelatine oder Agar aus einem gleichmässig gemischten Quantum von 1·5 kg Fleisch bereitet und, nach entsprechender Neutralisation bis zu dem gewünschten Alkalinitätsgrade, in 3 gleiche Theile getheilt wurden; einer derselben wurde unvermischt verwendet, zu den beiden anderen wurden 2 Procent Oel, bezw. 2 Procent Fett zugefügt. Aus jedem der drei halben Liter wurden die Versuchsröhrchen mit je 10 ccm Nährboden beschickt. Da ich jeden Versuch doppelt ausführte, zur Feststellung der Alkalinität vor und nach dem Versuche je drei Röhrchen verwendete, so blieben für jede Versuchsreihe von 0·5 Liter noch immer einige Röhrchen in Reserve über. Den vorstehend mitgetheilten Analysen zufolge enthielten die ölhaltigen Röhrchen pro 10 ccm 0·1832 Reinöl und darin 0·02108 Glycerin, die fetthaltigen Röhrchen enthielten 0·19932 Reinfett und darin 0·02198 Glycerin. Die Herstellung der Röhrchen mit den Oel bezw. Fett enthaltenden Nährsubstraten erfolgte in der Weise, dass, um eine thunlichst gleichmässige

Mischung und gute Emulsion zu erzielen, zunächst der Inhalt des betreffenden Kolbens unter fortwährendem tüchtigen Umschwenken soweit abkühlen gelassen wurde, dass das Abfüllen der erforderlichen Menge mit der Pipette noch gut möglich war; alsdann wurden die gefüllten Röhrchen wie üblich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen sterilisirt und vor dem Schieflegen wieder unter möglichster Abkühlung tüchtig umgeschüttelt; um beim Erstarren eine Trennung des Oeles bezw. Fettes möglichst zu vermeiden, wurden die schiefgelegten Röhrchen mit einem kräftigen Aetherspray angestäubt. Besser noch als Aether hat sich zum gleichen Zwecke die käufliche und gegenwärtig sogar noch viel wohlfeilere flüssige Kohlensäure bewährt. Die mit Fett gemischten Nährböden zeigten zum öfteren auf der Oberfläche grössere Fetttropfen, die als lose haftende weisse Scheibchen erstarrten; die Impfung im Striche wurde durch sie in keiner Weise beeinträchtigt, nur gebrauchte ich die Vorsicht, den Impfstrich thunlichst neben vorbei und nicht darüberweg zu führen. Auf den festen Fettscheibchen selbst wuchs niemals etwas, dagegen zeigten sich die zwischen denselben befindlichen freien Stellen mit reichlichen Culturen bedeckt, die sich in der Regel auch etwas über die Fettscheiben erhoben, wodurch besonders die älteren Culturen ein sehr zierliches Aussehen erhielten. Bei Abschluss der Versuche und Prüfung der gewachsenen Culturen auf das Vorhandensein von lebenden Individuen der betreffenden Art erwiesen sich diese etwas erhabenen Theile der Culturen als sehr geeignet, da sie nur Bakterien frei von Oel oder Fett enthielten. Die Dauer meiner Versuche setzte ich wie bisher auf 35, bezw. 30 Tage fest; nach Abschluss des Versuches werden stets Ausstrichpräparate und, soweit es sich um bewegliche Arten handelte, auch die Untersuchung im hängenden Tropfen gemacht; wo Zweifel über das Vorhandensein lebender Individuen entstanden, wurde die Uebertragung auf gewöhnliches Agar ausgeführt. Ich kann gleich hier bemerken, dass in keinem einzigen Falle völlige Consumtion des Oeles oder Fettes zu constatiren war. Wurde zum Zwecke der Titration der Inhalt der Gläschen in heissem Wasser gelöst, so war der Rest von unverändert gebliebenem Oele bezw. Fett stets schon makroskopisch sichtbar. Da meine früheren Versuche[1] ergeben hatten, dass der Alkaligehalt der Gelatine und des Agar auf die Menge der producirten Stoffwechselproducte von Einfluss ist, so dass ein mässig höherer in Gelatine das Wachsthum begünstigt, in Agar dagegen benachtheiligt, so habe ich auch hierauf Rücksicht genommen, und je eine Versuchsreihe in den beiden Nährböden mit geringerem, die zweite Reihe mit grösserem Alkaligehalt ausgeführt. Die in gleicher Weise wie bisher vorgenommenen

[1] I. Mittheilung. *Diese Zeitschrift.* Bd. XII. S. 271.

Titrationen mit $^1/_{10}$ Normalsäure, bezw. Alkali unter Benutzung von wässeriger Rosolsäure als Indicator wurden stets mit zwei Röhrchen doppelt ausgeführt, die in den folgenden Tabellen enthaltenen Zahlen sind demnach die Mittelwerthe von vier Bestimmungen. Um die Tabellen nicht zu umfangreich zu machen, bemerke ich, dass sämmtliche Culturen ausnahmslos gut angegangen waren und dass sich ebenso ausnahmslos im Ausstrichpräparate gut färbbare und, soweit es sich um bewegliche Arten handelte, auch mehr oder weniger gut bewegliche Individuen vorfanden. Die durch Titration gefundenen Werthe sind die folgenden. (Vgl. Tab. I—IV, S. 448—451.)

Aus der Vergleichung der Tabellen I und II ergiebt sich zunächst, dass in den gegenwärtigen Versuchen bei höherem Alkaligehalte der Gelatine nur Spir. Cholera, Finkler, Bac. Metschnikoff, capsulatus, Spir. Denecke, Bac. Milchsäure und weisse Hefe grössere Mengen alkalischer Producte geliefert hatten, während in früheren Versuchen von mir sich dieses Verhalten bei weitaus der Mehrzahl von allen Versuchsarten ergeben hatte. Die gegenwärtigen Zahlen sind indess mit den früher erhaltenen darum nicht ohne Weiteres vergleichbar, weil die Gelatine bei den in Tabelle II wiedergegebenen Versuchen in Folge der hohen Sommer-Temperatur geschmolzen war und somit durch längere Zeit nicht die Bedingungen voller Aerobiose geherrscht hatten. Aus den Tab. III und IV für die Agar-Nährböden ergiebt sich eine vollständige Bestätigung meiner früheren diesbezüglichen Angaben, indem unter den 19 benützten Arten alle mit Ausnahme von Milzbrand-Bacillen und M. tetragenus bei höherem Alkaligehalt des Agar eine Verminderung der alkalischen Producte aufweisen.

Die in den nachstehenden Tabellen enthaltenen Ziffern lassen übrigens auf den ersten Blick erkennen, dass nur die Minderzahl der Versuchsarten die Fähigkeit, Fette zu spalten, besitzen. Es können nämlich wegen der Constanz der gefundenen Werthe als Fettspalter nur angesehen werden: Spir. Cholera, Finkler, B. Metschnikoff, Typhus, Ribbert, pyocyaneus und M. tetragenus; B. capsulatus und Spir. Denecke spalten Oel nur in geringem Maasse, Rinderfett nur gelegentlich, so dass deren Einreihung unter die Fettspalter etwas zweifelhaft sein muss. Bei einigen Arten wie bei B. Emmerich und Milchsäure-Bacillen sind die Zahlen ziemlich gleichmässig nach der positiven wie negativen Seite hin schwankend. Die Bacillen von Brieger, Friedländer, der wurzelförmige, B. megaterium und die weisse Hefe geben in fettfreien wie Fett enthaltenden Nährböden so überraschend nahe beisammen liegende Werthe, dass sie bestimmt als Nichtfettspalter zu betrachten sind. Von den untersuchten Arten sind merkwürdiger Weise drei im Stande, im Contact mit Oel oder Fett sogar grössere Mengen alkalischer Producte zu liefern, als in den reinen unver-

Tabelle I.

Verbrauch an $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, bezw. Natronlauge für 10 ccm Nährboden.

Controle brauchte vor der Impfung für:

Gelatine	Oel-Gelatine	Fett-Gelatine
0·10 ccm H_2SO_4	0·10 ccm H_2SO_4	0·10 ccm H_2SO_4.

Controle brauchte nach 35 Tagen für:

Gelatine	Oel-Gelatine	Fett-Gelatine
0·10 ccm H_2SO_4	0·10 ccm H_2SO_4	0·10 ccm H_2SO_4.

	Gelatine	Oel-Gelatine	Fett-Gelatine
Spir. Cholera	4·85 H_2SO_4	4·50 H_2SO_4	4·40 H_2SO_4
„ Finkler	0·67 „	0·15 NaOH	0·17 NaOH
Bac. Metschnikoff	2·50 „	2·28 H_2SO_4	1·80 H_2SO_4
„ Emmerich	2·62 „	2·12 „	2·57 „
„ Typhus	2·57 „	2·07 „	2·15 „
„ Brieger	1·95 „	1·90 „	1·85 „
„ Ribbert	3·40 „	2·85 „	3·00 „
„ Milzbrand	0·05 „	0·55 „	0·37 „
„ Friedländer	2·57 „	2·47 „	2·38 „
„ pyocyaneus	3·75 „	1·45 „	2·95 „
„ capsulatus Pfeiffer	1·87 „	1·25 „	2·25 „
Micr. tetragenus	2·30 „	0·40 „	0·72 „
Spir Denecke	3·40 „	3·10 „	3·55 „
Bac. subtilis	1·20 „	2·20 „	1·02 „
„ wurzelförmiger	1·22 „	2·10 „	1·25 „
„ megaterium	1·85 „	0·97 „	2·45 „
„ Trommelschlägerf.	1·45 „	1·57 „	1·35 „
„ Milchsäure	1·40 „	2·00 „	2·00 „
Weisse Hefe (Torula)	1·37 „	1·07 „	1·52 „

Tabelle II.

Verbrauch an $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, bezw. Natronlauge für 10 ccm Nährboden.

Controle brauchte vor der Impfung für:

Gelatine	Oel-Gelatine	Fett-Gelatine
0·70 ccm H_2SO_4	0·70 ccm H_2SO_4	0·70 ccm H_2SO_4.

Controle brauchte nach 35 Tagen für:

Gelatine	Oel-Gelatine	Fett-Gelatine
0·70 ccm H_2SO_4	0·70 ccm H_2SO_4	0·70 ccm H_2SO_4.

	Gelatine	Oel-Gelatine	Fett-Gelatine
Spir. Cholera	5·32 H_2SO_4	4·54 H_2SO_4	4·10 H_2SO_4
„ Finkler	1·67 „	0·22 „	1·05 „
Bac. Metschnikoff	2·90 „	2·04 „	1·85 „
„ Emmerich	1·72 „	1·82 „	1·20 „
„ Typhus	2·20 „	1·54 „	0·75 „
„ Brieger	2·00 „	2·22 „	1·75 „
„ Ribbert	1·95 „	1·82 „	1·50 „
„ Milzbrand	0·85 NaOH	0·22 „	0·87 „
„ Friedländer	2·15 H_2SO_4	1·77 „	2·00 „
„ pyocyaneus	3·75 „	1·92 „	3·5 „
„ capsulatus Pfeiffer	2·47 „	1·87 „	1·95 „
Micr. tetragenus	1·05 „	0·42 „	0·30 NaOH
Spir. Denecke	3·97 „	4·12 „	3·35 H_2SO_4
Bac. subtilis	0·87 NaOH	1·57 „	1·62 „
„ wurzelförmiger	1·17 H_2SO_4	1·17 „	1·10 „
„ megaterium	1·40 „	1·77 „	1·60 „
„ Trommelschlägerf.	1·50 „	1·17 „	1·15 „
„ Milchsäure	2·47 „	1·97 „	1·60 „
Weisse Hefe (Torula)	1·92 „	1·64 „	1·37 „

Tabelle III.

Verbrauch an $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, bezw. Natronlauge für 10 ccm Nährboden.

Controle brauchte vor der Impfung für:

Agar	Oel-Agar	Fett-Agar
0·22 ccm H_2SO_4	0·20 ccm H_2SO_4	0·23 ccm H_2SO_4.

Controle brauchte nach 30 Tagen für:

Agar	Oel-Agar	Fett-Agar
0·20 ccm H_2SO_4	0·20 ccm H_2SO_4	0·20 ccm H_2SO_4.

	Agar	Oel-Agar	Fett-Agar
Spir. Cholera	3·50 H_2SO_4	2·55 H_2SO_4	2·65 H_2SO_4
„ Finkler	2·75 „	1·75 „	1·90 „
Bac. Metschnikoff	3·42 „	2·77 „	3·00 „
„ Emmerich	2·70 „	2·85 „	2·95 „
„ Typhus	3·00 „	3·07 „	2·52 „
„ Brieger	3·20 „	3·10 „	2·50 „
„ Ribbert	3·30 „	2·20 „	2·45 „
„ Milzbrand	1·92 „	2·10 „	2·52 „
„ Friedländer	2·55 „	2·70 „	2·60 „
„ pyocyaneus	3·25 „	1·40 „	2·10 „
„ capsulatus Pfeiffer	2·60 „	2·75 „	2·60 „
Micr. tetragenus	0·22 „	0·70 NaOH	0·85 NaOH
Spir. Denecke	2·87 „	2·10 H_2SO_4	2·60 H_2SO_4
Bac. subtilis	1·95 „	1·87 „	2·90 „
„ wurzelförmiger	2·05 „	2·00 „	2·35 „
„ megaterium	2·10 „	2·10 „	1·55 „
„ Trommelschlägerf.	1·15 „	1·45 „	2·37 „
„ Milchsäure	2·95 „	2·70 „	2·95 „
Weisse Hefe (Torula)	2·15 „	2·37 „	2·32 „

Tabelle IV.

Verbrauch an $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, bezw. Natronlauge für 10 ccm Nährboden.

Controle brauchte vor der Impfung für:

Agar	Oel-Agar	Fett-Agar
0·60 ccm H_2SO_4	0·60 ccm H_2SO_4	0·60 ccm H_2SO_4.

Controle brauchte nach 30 Tagen für:

Agar	Oel-Agar	Fett-Agar
0·60 ccm H_2SO_4	0·60 ccm H_2SO_4	0·60 ccm H_2SO_4.

	Agar	Oel-Agar	Fett-Agar
Spir. Cholera	2·15 H_2SO_4	1·70 H_2SO_4	2·20 H_2SO_4
„ Finkler	1·85 „	0·80 „	1·95 „
Bac. Metschnikoff	2·50 „	1·65 „	2·35 „
„ Emmerich	2·00 „	1·67 „	2·35 „
„ Typhus	1·95 „	1·80 „	1·75 „
„ Brieger	2·17 „	1·97 „	1·97 „
„ Ribbert	2·45 „	2·25 „	1·90 „
„ Milzbrand	2·00 „	1·80 „	1·40 „
„ Friedländer	2·25 „	2·10 „	2·10 „
„ pyocyaneus	2·47 „	2·30 „	1·60 „
„ capsulatus Pfeiffer . . .	2·22 „	1·95 „	2·17 „
Micr. tetragenus	1·55 „	0 „	0·50 „
Spir. Denecke	2·07 „	1·50 „	2·05 „
Bac. subtilis	1·92 „	2·30 „	2·35 „
„ wurzelförmiger	1·50 „	1·45 „	1·95 „
„ megaterium	1·80 „	1·55 „	1·60 „
„ Trommelschlägerf. . . .	0·65 „	1·25 „	1·60 „
„ Milchsäure	1·57 „	1·90 „	1·80 „
Weisse Hefe (Torula)	1·65 „	1·70 „	1·67 „

mischten Nährböden gleicher Art; es sind dies der Milzbrand-Bacillus, B. subtilis und der Trommelschlägerförmige. Für B. subtilis hat Escherich in Milch ein ganz bedeutendes Fettspaltungs-Vermögen (36·19 Procent) nachweisen können, während sich in den von mir benutzten Nährsubstraten nichts Aehnliches ergab. Die Ursache des von mir gefundenen merkwürdigen Verhaltens bin ich geneigt, in einem von den Fetten auf die genannten Bakterienarten ausgeübten Reize zu suchen, der sie zu erhöhter Lebensthätigkeit anregt, ohne dass sie deshalb im Stande wären, den diesen Reiz ausübenden Körper für ihre Ernährung auszunützen. Da der ganze Vorgang in mancher Richtung an die Erscheinung der Chemotaxis erinnert, bei welcher indess die Bakterien das Object sind, so möchte ich in Anwendung eines schon eingebürgerten Namens wegen der activen Rolle, die in dem von mir beobachteten Falle die Bakterien spielen, den Vorgang als active Chemotaxis zum Unterschiede von der gewöhnlichen, passiven Chemotaxis bezeichnen.

Die Zahlen meiner Tabellen gestatten, was sehr wichtig ist, des weiteren, für die Menge des gespaltenen Oeles oder Fettes ganz bestimmte Zahlenwerthe zu berechnen, und ergeben sich diese auf Grund der folgenden Ueberlegung durch eine sehr einfache Rechnung.

Da die Reinfette bei Glyceringehalten, wie die von mir gefundenen sind, als Triglyceride der höheren Fettsäuren betrachtet werden müssen, so lässt sich der Spaltungsprocess durch die Gleichung:

$$\underbrace{C_3H_5O_3 . R_3}_{\text{Fett}} + 3H_2O = \underbrace{C_3H_5(OH)_3}_{\text{Glycerin}} + \underbrace{3R . OH}_{\text{Fettsäure}}$$

ausdrücken. Da jedoch, wie ich in meiner zweiten Mittheilung über Stoffwechselproducte von Mikroorganismen nachgewiesen habe, aus dem Glycerin durch Bakterienwachsthum gleichfalls eine oder vielleicht auch mehrere Säuren gebildet werden, so ist der beobachtete Minderverbrauch an $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure nicht gleich 3 Mol. Fettsäuren, sondern gleich 3 Mol. Fettsäuren + 1 Mol. der aus dem Glycerin gebildeten Säure, bezüglich welcher ich bei dieser Rechnung nur die eine gewiss berechtigte Annahme mache, dass sie einbasischer Natur ist; welche Säure aus dem Glycerin entsteht, ist dann ganz gleichgültig. Da sonach das Mol.-Gew. des Glycerins selbst in die Berechnung eingeführt werden kann, so ergiebt sich der Ansatz:

$$F = s . \frac{3 \text{ Mol.-Gew. der Fettsäuren} + C_3H_8O_3 - 3H_2O}{2H_2SO_4},$$

in welchem F die Menge des gespaltenen Fettes in Grammes, s den Minderverbrauch an titrirter Schwefelsäure gleichfalls in Grammes bedeutet. Dass es sich bei dem Minderverbrauch an Schwefelsäure nur um die aus

dem Reinfett herstammenden Säuren handeln kann, geht daraus hervor, dass die zur Herstellung der Oel- und Fett-haltigen Nährböden benutzte Gelatine, ebenso das Agar nach Zusatz von 2 Procent Oel bezw. 2 Procent Fett keinerlei Aenderung des Titres gegenüber den unvermischt gebliebenen Drittheilen der gesammten Nährböden erkennen liessen; Beweis hierfür sind die zur Sättigung von je 10 ccm Gelatine, Oel-Gelatine und Fett-Gelatine einerseits, von Agar, Oel-Agar und Fett-Agar andererseits in den Tabellen enthaltenen Zahlen über Verbrauch an Titreflüssigkeit vor und nach dem Versuche. Es ist dies auch durch den sehr niedrigen Gehalt der von mir benutzten Fette an freien Fettsäuren erklärlich, der den oben mitgetheilten Analysen zu Folge wie üblich auf Oelsäure gerechnet im Oele nur 1·20 Procent, im Rinderfett 0·42 Procent betrug. Ich gebe im Nachstehenden die Mengen von gespaltenem Oele und Fett für die sicher als Fettspalter erkannten Arten in zwei Tabellen vereinigt, von denen die eine sämmtliche Werthe für Oel, die andere diejenigen für Rinderfett enthält.

Tabelle V.

Nach Tabelle:			Minderverbrauch H_2SO_4 in ccm	Minderverbrauch in Gramm	Daraus gerechnet Oel in Gramm	Procent
Cholera:	Oel in Gelatine	I	0·35	0·0017	0·0075	4·09
	desgl.	II	0·78	0·0038	0·0168	9·19
	Oel in Agar	III	0·95	0·0047	0·0205	11·20
	desgl.	IV	0·45	0·0022	0·0097	5·30
Finkler:	Oel in Gelatine	I	0·82	0·0040	0·0177	9·66
	desgl.	II	1·42	0·0071	0·0313	17·09
	Oel in Agar	III	1·00	0·0049	0·0215	11·74
	desgl.	IV	1·05	0·0051	0·0227	12·37
Metschnikoff:	Oel in Gelatine	I	0·22	0·0010	0·0046	2·49
	desgl.	II	0·86	0·0042	0·0186	10·13
	Oel in Agar	III	0·65	0·0032	0·0140	7·65
	desgl.	IV	0·85	0·0042	0·0185	10·02
Typhus:	Oel in Gelatine	I	0·50	0·0025	0·0108	5·89
	desgl.	II	0·66	0·0032	0·0142	7·77
	Oel in Agar	III	—	—	—	—
	desgl.	IV	0·15	0·0007	0·0032	1·76
Ribbert:	Oel in Gelatine	I	0·55	0·0027	0·0119	6·48
	desgl.	II	0·13	0·0006	0·0028	1·53
	Oel in Agar	III	1·10	0·0054	0·0238	12·96
	desgl.	IV	0·20	0·0010	0·0043	2·35

Tabelle V. (Fortsetzung.)

Nach Tabelle:			Minderverbrauch H_2SO_4 in ccm	Minderverbrauch in Gramm	Daraus gerechnet Oel in Gramm	Procent
Pyocyaneus:	Oel in Gelatine	I	2·30	0·0113	0·0497	27·10
	desgl.	II	1·83	0·0090	0·0395	21·56
	Oel in Agar	III	1·85	0·0091	0·0399	21·79
	desgl.	IV	0·17	0·0008	0·0037	2·00
Capsulatus:	Oel in Gelatine	I	0·62	0·0030	0·0134	7·31
	desgl.	II	0·60	0·0029	0·0130	7·07
	Oel in Agar	III	—	—	—	—
	desgl.	IV	0·27	0·0013	0·0058	3·17
Tetragenus:	Oel in Gelatine	I	1·90	0·0093	0·0410	22·39
	desgl.	II	0·63	0·0031	0·0136	7·42
	Oel in Agar	III	0·92	0·0045	0·0199	10·84
	desgl.	IV	1·55	0·0076	0·0335	18·26
Denecke:	Oel in Gelatine	I	0·30	0·0015	0·0065	3·53
	desgl.	II	—	—	—	—
	Oel in Agar	III	0·57	0·0028	0·0123	6·44
	desgl.	IV	0·77	0·0038	0·0166	9·06

Tabelle VI.

Nach Tabelle:			Minderverbrauch H_2SO_4 in ccm	Minderverbrauch in Gramm	Daraus gerechnet Fett in Gramm	Procent
Cholera:	Fett in Gelatine	I	0·45	0·0022	0·0094	4·73
	desgl.	II	1·22	0·0060	0·0256	12·82
	Fett in Agar	III	0·85	0·0042	0·0178	8·93
	desgl.	IV	—	—	—	—
Finkler:	Fett in Gelatine	I	0·84	0·0042	0·0178	8·93
	desgl.	II	0·62	0·0030	0·0130	6·52
	Fett in Agar	III	0·85	0·0042	0·0178	8·93
	desgl.	IV	—	—	—	—
Metschnikoff:	Fett in Gelatine	I	0·70	0·0034	0·0147	7·35
	desgl.	II	1·05	0·0051	0·0220	11·03
	Fett in Agar	III	0·42	0·0021	0·0088	4·41
	desgl.	IV	0·15	0·0007	0·0031	1·57
Typhus:	Fett in Gelatine	I	0·42	0·0021	0·0088	4·41
	desgl.	II	1·45	0·0071	0·0304	15·24
	Fett in Agar	III	0·48	0·0024	0·0101	5·04
	desgl.	IV	0·20	0·0010	0·0042	2·10

Tabelle VI. (Fortsetzung.)

Nach Tabelle:			Minderverbrauch H_2SO_4 in ccm	Minderverbrauch in Gramm	Daraus gerechnet Fett in Gramm	Procent
Ribbert:	Fett in Gelatine	I	0·40	0·0020	0·0084	4·20
	desgl.	II	0·45	0·0022	0·0094	4·73
	Fett in Agar	III	0·85	0·0042	0·0178	8·93
	desg.	IV	0·55	0·0027	0·0115	5·78
Pyocyaneus:	Fett in Gelatine	I	0·80	0·0039	0·0168	8·42
	desgl.	II	0·20	0·0010	0·0042	2·10
	Fett in Agar	III	1·15	0·0056	0·0240	12·06
	desgl.	IV	0·87	0·0043	0·0182	9·14
Capsulatus:	Fett in Gelatine	I	—	—	—	—
	desgl.	II	0·52	0·0025	0·0109	5·46
	Fett in Agar	III	—	—	—	—
	desgl.	IV	0·05	0·0002	0·0010	0·53
Tetragenus:	Fett in Gelatine	I	1·58	0·0077	0·0331	16·61
	desgl.	II	1·35	0·0066	0·0283	14·19
	Fett in Agar	III	1·07	0·0052	0·0224	11·24
	desgl.	IV	1·05	0·0051	0·0220	11·03
Denecke:	Fett in Gelatine	I	—	—	—	—
	desgl.	II	0·62	0·0030	0·0130	6·52
	Fett in Agar	III	0·27	0·0013	0·0057	2·84
	desgl.	IV	0·02	0·0001	0·0003	0·21

Wenn sich auch, wie man sieht, bei den einzelnen Arten oft ganz erhebliche Schwankungen in den Mengen des zerlegten Oeles bezw. Fettes ergeben, so kann das doch nicht befremdend erscheinen, da die Einsaat von Bakterien, wie schon oft hervorgehoben wurde, auf dem gewöhnlichen Wege des Impfvorganges bezüglich der Zahl der eingebrachten Individuen durchaus keine Garantie bietet, auch nur annähernd mit der gleichen Zahl von Keimen zu arbeiten. Gegenüber den von Escherich für Milch gefundenen Zahlen stehen die von mir erhaltenen Werthe durchweg zurück, indem in meinen Versuchen die energischsten Fettspalter B. pyocyaneus es nicht über 27·10 Procent, tetragenus nicht über 22·39 Procent gespaltenen Fettes, u. zw. Oeles, gebracht haben.

Auf eine Thatsache möchte ich hier noch hinweisen, die sich wenigstens aus den vorliegenden Versuchen mit einer gewissen Sicherheit ergiebt, und die ist, dass alle diejenigen Arten, welche ich als Fettspalter erkannt habe, entweder für den Menschen oder wenigstens für das Thier pathogen sind; das umgekehrte, dass nämlich alle pathogenen Arten Fette zu spalten

vermögen, trifft dagegen durchaus nicht zu. Unter den von mir eingehaltenen Versuchsbedingungen ist ein besonderes Gewicht auf den Umstand zu legen, dass die Nährböden trotz Abspaltung höherer Fettsäuren und weiter der Bildung von Säuren aus dem Glycerin nur in Ausnahmefällen, nämlich je einmal bei B. Finkler in Oel-Gelatine und Fett-Gelatine, bei M. tetragenus einmal in Oel-Agar, bei demselben Mikroben je einmal in Fett-Gelatine und Fett-Agar, saure Reaction aufwiesen. Es rührt dies offenbar daher, dass in Folge der reichlichen Stickstoffquellen in meinen Nährböden noch grössere Mengen basischer Producte, als zur Absättigung der gebildeten Säuren erforderlich waren, entstanden. Ein schädigender Einfluss fettsaurer Salze auf Mikroorganismen ist zuerst von Koch[1] und nach ihm von vielen Anderen nachgewiesen worden und will ich in dieser Richtung nur auf die mehrfach untersuchte Desinfectionswirkung der gewöhnlichen Seifen hinweisen. In solchen Mengen, in denen fettsaure Salze in meinen Versuchen entstanden, sind dieselben für die entsprechenden, fettspaltenden Arten nicht nachtheilig; sie werden vielmehr so gut vertragen, dass gewisse Bakterien ohne Beeinträchtigung ihrer Existenzbedingungen Fette thatsächlich als Kohlenstoffquelle ausnützen können. Dass diese Thatsache für parasitäre Organismen bei ihrem Verweilen in lebenden Wirthen, Mensch oder Thier, nicht ohne Bedeutung ist, liegt auf der Hand; finden sich ja doch fast aller Orten, besonders im Darmcanale in der aufgenommenen Nahrung, Fette, deren sich die Mikroorganismen bedienen können.

Zum Schlusse dieser Mittheilung erübrigt mir noch, dem gegenwärtigen Vorstande des pathologisch-histologischen Institutes, in welchem ich den bakteriologischen Theil dieser Arbeit ausgeführt habe, Herrn Prof. R. Paltauf, für die freundlichst gestattete Benutzung seiner Arbeitsräume meinen besten Dank auszusprechen.

Wien, 8. August 1894.

---

[1] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. I. S. 271.

[Aus dem Laboratorium der allgem. Poliklinik (Prof. R. Paltauf) in Wien.)

Ueber die Wirkung von Bakterienproteïnen auf rotzkranke Meerschweinchen mit besonderer Berücksichtigung des Malleïns.[1]

Von

Dr. **Arthur Schattenfroh.**

Buchner[2] und Römer[3] haben vor einigen Jahren gezeigt, dass dieselben Erscheinungen, welche nach der Injection von Tuberculin auftreten, auch durch andere Bakterienproteïne verursacht werden. Sie konnten durch letztere tuberculöse Thiere unter Erscheinungen von Collaps tödten, und bei der Section ergab sich ein Befund, wie er sonst nur bei durch Tuberculin getödteten Thieren anzutreffen war. Ebenso sah Klemperer[4] nach Injection von Proteïnen bei Kaninchen, die an Iristuberculose litten, örtliche und allgemeine Reaction auftreten.

Diese Forscher kommen also, von der Voraussetzung ausgehend, dass das Wirksame im Tuberculin der im Zelleib der Bacillen eingeschlossene und aus demselben extrahirte Eiweisskörper, das Proteïn sei, zu dem Schlusse, dass demselben keine specifische Wirkung zukomme, sondern dass die Bakterienproteïne überhaupt gleichmässig die Fähigkeit besitzen, bei tuberculösen Thieren solche Reactionen hervorzurufen.

Diese Versuche führten mich auf Anregung des Herrn Professor Dr. R. Paltauf, dem ich an dieser Stelle für das rege Interesse und die fördernde Unterstützung meiner Arbeiten den wärmsten Dank ausspreche,

---

[1] Eingegangen am 5. August 1894.

[2] *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 49.

[3] *Wiener klinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 45.

[4] *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XX.

dazu, zu untersuchen, ob bei der Rotzkrankheit die Verhältnisse ähnlich liegen, d. h. ob die „Malleïnreaction" ebenfalls durch Bakterienproteïne nicht specifischer Natur hervorgerufen werden könne. Ich studirte deshalb, zunächst ohne Rücksicht auf das Malleïn, den Einfluss derselben auf rotzkranke und auf gesunde Thiere.

Zur Gewinnung der Bakterienproteïne verwendete ich den Pneumobacillus Friedländer, den Bac. pyocyaneus und den des Rhinoscleroms. In der Darstellungsmethode folgte ich mit unwesentlichen Abweichungen den Angaben Buchner's, auf dessen Untersuchungen ich auch verweise.

Es wurden Kartoffelculturen angelegt und durch 8—10 Tage wachsen gelassen; dann wurden mit einem Glasspatel die Culturmassen vorsichtig vom Nährboden abgestreift. Die auf Schalen flach ausgebreiteten Bakterien wurden auf dem Wasserbade getrocknet, abgeschabt und in sterilen Kölbchen aufbewahrt, bis eine grössere Menge die weitere Verarbeitung angezeigt erscheinen liess. Sodann wurden dieselben mit der 100fachen Menge destillirten Wassers im Dampftopf mehrere Stunden erhitzt, wobei ich für den B. Friedländer 4 Stunden am vortheilhaftesten fand, während der B. pyocyaneus und der B. des Rhinoscleroms bei bloss zweistündigem Kochen eine bessere Ausbeute lieferten.

Die so gekochten Flüssigkeiten wurden durch Berkefeldfilter filtrirt, eingeengt und mit absolutem Alkohol im Ueberschuss versetzt; der flockige Niederschlag, welcher sich langsam abschied, wurde auf dem Filter öfter gewaschen, über Schwefelsäure getrocknet, und in pulverisirtem Zustande in kleinen, gut verschliessbaren Glasphiolen aufbewahrt. Es resultirte ein gelblich- bis grauweisses Pulver, das mit geringem Rückstand in heissem Wasser löslich war. Der Filterrückstand wurde wiederholt gewogen und erwies sich stets als so gering, dass er füglich vernachlässigt werden konnte.

Meine Ausbeute blieb hinter der Buchner's zurück, sie betrug zwischen 25 und 30 Procent des Gewichts der trockenen Bakterien. Die Proteïne waren in trockenem Zustande gut haltbar und zeigten noch nach Monaten unveränderte Löslichkeit und Wirksamkeit.

Ich ging nun stets so vor, dass eine gewogene Menge des Pulvers in heissem Wasser gelöst, filtrirt, und das entsprechend verdünnte Filtrat den Thieren subcutan eingespritzt wurde. Da auf den Filterrückstand keine Rücksicht genommen wurde, bekamen die Thiere streng genommen dadurch etwas weniger, als angegeben ist, injicirt. Bei kranken und gesunden Thieren wurden stets dieselben Lösungen verwendet. Die Versuche wurden ausschliesslich an Meerschweinchen gemacht, da sich diese, auch durch ihre Empfänglichkeit für Rotz, am besten hierzu eignen.

Inficirt wurden die Thiere durch subcutane Impfung von Kartoffelculturen, deren Stammcultur aus einem Knötchen eines an Lungenrotz verstorbenen Mannes gezüchtet war. Das Material, das ich in der Folge verwendete, stammte immer direct von einem an Rotz verendeten Thier.

Die Meerschweinchen wurden stets auf dieselbe Weise und an derselben Stelle, an der Brust etwas unterhalb der Achselfalte, geimpft; so konnte man eine möglichst gemeinsame Basis für die weiteren Krankheitserscheinungen erwarten. Wenn man dabei die Hauttasche ziemlich gross macht und den Impfstoff mit der Platinnadel vorsichtig, ohne die Wundränder zu berühren, einführt, gelingt es häufig die Bildung von Geschwüren zu vermeiden. Die nicht inficirte Hautwunde vernarbt dann nach einiger Zeit; diese Heilung bringt grosse Vortheile für den Versuch, da hierdurch die Gefahr der Infection und Verschleppung bedeutend verringert wird.

Die Proteïninjectionen wurden erst vorgenommen, wenn sich zum Infiltrat an der Impfstelle eine deutliche Schwellung der axillaren Drüsen gesellt hatte, als ein Zeichen, dass der Krankheitsprocess doch nicht mehr als streng localer zu betrachten war. Andere Kriterien hat man bei subcutaner Impfung nicht; Hoden- und Nasenrotz treten erst im späteren Stadium auf und fehlen in vielen Fällen ganz, so dass man im Experiment nicht auf ihr Auftreten warten kann. Auch nach der Dauer der Erkrankung, der Zeit also, die seit der Impfung verstrichen ist, kann man sich nicht richten, da erstere zu grossen Schwankungen unterliegt: ich sah Thiere bereits 4—8 Tage nach der Infection an allgemeinem Rotz zu Grunde gehen, während andererseits nach 6—8 Wochen noch einige am Leben waren.

In vereinzelten Fällen fehlt auch die Drüsenschwellung. Die Thiere gehen zu Grunde, zeigen Knoten in der Milz, eventuell auch in anderen Organen, doch keine vergrösserte Drüse; dies findet besonders häufig bei sehr acut verlaufendem Rotz statt. — Die Controlthiere bei den Versuchen wurden theils getödtet, theils durch längere Zeit beobachtet.

Zuerst untersuchte ich die Wirkung kleiner Proteïndosen. Da es sich hauptsächlich um den Vergleich mit dem Malleïn handelte, bei allen Versuchen mit diesem aber die Temperatursteigerung als das Wesentliche und Entscheidende gilt, beschränkte ich mich darauf, den Einfluss auf die Körperwärme zu beobachten. Die Messungen wurden rectal mittels eines Maximalthermometers vorgenommen.

Um die Versuchsergebnisse richtig beurtheilen zu können, untersuchte ich noch früher die Temperaturverhältnisse von gesunden Meerschweinchen. Ich fand dabei bei den einzelnen Thieren eine sehr verschiedene Temperaturhöhe; sie schwankte zwischen 35·5 und 37·5°. Erstere schien mir auf-

fallend niedrig, doch konnte ich sie wiederholt auch mit verschiedenen Thermometern constatiren. Die Tagesschwankungen betrugen $0 \cdot 1$—$0 \cdot 6^0$, wobei die niedrigsten Temperaturen morgens oder abends, die höchsten zwischen 12 und 2^h zu verzeichnen waren.

Ich injicirte zunächst 4 kranke und 4 gesunde Thiere, deren Protocolle ich auszugsweise folgen lasse:

Vier am 3./XII. inficirte Thiere:

I. 585 grm; 16./XII. 12^h Injection von $0 \cdot 001$ grm Pneumoproteïn. Anf.-T. $37 \cdot 3^0$. 3^h T. $38 \cdot 5$; $5^1/_2{}^h$ T. $37 \cdot 5^0$; 8^h T. $37 \cdot 3^0$.

II. 310 grm; 16./XII. Injection von $0 \cdot 002$ grm Pn.-Prot. Das Thier zeigt starke Hodenschwellung. Anf.-T. $1^1/_2{}^h$ $38 \cdot 5^0$; 4^h T. $40 \cdot 5^0$; 7^h T. $39 \cdot 1^0$. Die Messungen an den beiden nächstfolgenden Tagen ergaben eine Temperatur um 39^0. 25./XII. Exitus. Rotz der inneren Organe.

III. 450 grm. Injection von $0 \cdot 002$ grm Pn.-Prot. 18./XII. Anf.-T. $1^1/_2{}^h$ $37 \cdot 5^0$; $4^1/_2{}^h$ 39^0; 7^h 38^0.

IV. 437 grm. 18./XII. Injection von $0 \cdot 002$ grm Pn.-Prot. $1^1/_2{}^h$ Temp. $37 \cdot 8^0$; $4^1/_2{}^h$ $38 \cdot 5^0$; 7^b $39 \cdot 4^0$.

Die Controlthiere zeigten folgende Temperaturverhältnisse:

I. 445 grm. Injection von $0 \cdot 001$ grm Pn.-Prot. 12^h T. $36 \cdot 6^0$; 2^h $36 \cdot 8$; 4^h 37^0; $6^1/_2{}^h$ $36 \cdot 8^0$.

II. 360 grm. Injection von $0 \cdot 002$ grm Pn.-Prot. 2^h T. $37 \cdot 4^0$; $4^1/_2{}^h$ $37 \cdot 9^0$; 7^h $37 \cdot 8^0$.

III. 420 grm. Injection von $0 \cdot 002$ grm Pn.-Prot. 2^h T. $37 \cdot 4^0$; $4^1/_2{}^h$ $37 \cdot 4^0$; 7^h $37 \cdot 4^0$.

IV. 500 grm. Injection von $0 \cdot 002$ grm Pn.-Prot. 2^h T. $36 \cdot 7^0$; $4^1/_2{}^h$ $38 \cdot 4^0$; 7^h 37^0.

Auf Grund dieses Versuches glaubte ich Anfangs annehmen zu können, dass rotzkranke Thiere auf Proteïninjectionen mit Fieber reagiren, während gesunde keine wesentliche Temperaturerhöhung erfahren. Nur der Controlversuch IV erregte Zweifel: das Thier hatte um $1 \cdot 7^0$ reagirt, so heftig, wie keines der kranken. Bei der kurzen Beobachtungszeit und den langen Pausen zwischen den einzelnen Messungen erschien es ganz leicht möglich, dass das Fieber der anderen Controlthiere übersehen wurde. Ich musste also durch längere Zeit und häufiger messen. Es wurde nun der Versuch an 8 kranken und eben so vielen gesunden Thieren mit verschieden grossen Proteïndosen wiederholt und die Temperatur durch 12 Stunden stündlich gemessen.

Die Thiere bekamen $0 \cdot 002$ grm Pn.-Prot.; $0 \cdot 001$ grm Pyoc.-Prot.; $0 \cdot 0005$ grm Pyoc. und Sclerom-Prot.; $0 \cdot 0002$ grm Pn. und Pyoc.-Prot.; und $0 \cdot 0001$ grm Pyoc. und Pn.-Prot.

Jetzt reagirten alle Thiere mit Temperaturerhöhung. Die geringste mit $0 \cdot 8^0$ zeigte ein krankes, die höchste mit $3 \cdot 2^0$ ein gesundes. Ersteres starb 5 Tage später und zeigte bei der Section allgemeinen Rotz. Auch

in den anderen Fällen unterschied sich die Höhe des Fiebers nicht wesentlich bei den Kranken und den Gesunden; bei beiden traten Steigerungen bis über 2° auf. (Die Details ersieht man aus den Tabellen im Anhang.)

Bezüglich der Wirksamkeit der einzelnen Dosen war keine Regelmässigkeit zu erkennen; die Intensität der Reaction stand in keinem Verhältniss zur Grösse der Dosis, was die sehr variirende Empfänglichkeit der Thiere den Proteïnen gegenüber beweist; dass dasselbe Thier auf eine grössere Dosis nicht stärker fiebern würde, lässt sich natürlich nicht ausschliessen.

Was nun die Intensität des Fiebers anbelangt, so zeigte sich, dass dasselbe bei kranken Thieren gewöhnlich länger anhielt, und auch die Curve langsamer abfiel als bei gesunden. Doch war dies nicht allgemein gültig. Bei einem kranken Thier, demselben, dessen Temperatur nur um 0·8° gestiegen war, war dieselbe frühzeitig zur Norm zurückgekehrt; andere wiessen ebenfalls ziemlich steile Curven auf. Ein doppelter Gipfel derselben war häufig, besonders bei kranken Thieren deutlich ausgeprägt.

Ausser der Temperaturerhöhung zeigten die Thiere keine wesentliche Beeinträchtigung ihres Allgemeinbefindens, ebensowenig war eine locale Reaction an der Injectionsstelle oder an den erkrankten Parthieen zu erkennen.

Es ergab sich somit aus diesem Versuch, was ich bereits beim ersten argwöhnte, dass kleine Proteïndosen auf rotzkranke Thiere nicht specifisch wirken, und dass man, obwohl die Intensität der Reaction bei kranken durchschnittlich höher ist, im einzelnen Fall keinen sicheren Schluss auf eine etwaige Erkrankung ziehen darf und kann.

Ich machte nun denselben Thieren noch zwei weitere Proteïneinspritzungen, um zu sehen, ob eine Angewöhnung an dieselben eintritt; ich konnte eine solche in geringem Grade constatiren.

Bei der zweiten Injection, 5 Tage nach der ersten, bekam jedes Thier dasselbe Proteïn und mit Ausnahme von 2 Controlthieren, bei denen eine Verwechselung eingetreten war, auch dieselbe Dosis wie beim ersten Versuch. Von 6 kranken Thieren reagirten 4 minder heftig, 2 stärker als das erste Mal; bei einem kranken Thier, das früher um 2·8° reagirt hatte, stieg die Temperatur jetzt nur mehr um 0·6°.

Die Controlthiere zeigten alle geringere Temperaturerhöhung als bei der ersten Injection, fieberten aber noch immer ziemlich stark; bei 2 Thieren war das Resultat überraschend: sie gingen unter Collaps zu Grunde, und ihre Section bot nichts Charakteristisches; ich werde noch später darauf zurückkommen. Noch deutlicher als das erste Mal war jetzt die längere Dauer des Fiebers bei kranken Thieren ausgesprochen, ermöglichte aber doch nicht im einzelnen Fall eine sichere Entscheidung (s. Tabellen).

Bei der 3. Injection, die 4 Tage nach der zweiten vorgenommen wurde, wurde der Versuch in der Weise geändert, dass allen Kranken Pyoc.-Prot., allen Gesunden Pneumoproteïn eingespritzt wurde, um so auch die Beziehungen der Proteïne zu einander kennen zu lernen; die Dosen wurden beibehalten. Diesmal reagirten die Thiere theils schwächer, theils stärker, so dass der Schluss gerechtfertigt erscheint, die Proteïne als gleichwerthig in ihrer Wirkung zu betrachten. Die längere Dauer des Fiebers bei den Kranken war jetzt nicht mehr zu erkennen, was wohl als eine Folge der Angewöhnung zu betrachten sein dürfte (s. Tabellen).

Gleichzeitig mit diesen Versuchen injicirte ich auch einer Serie von Thieren Pepton aus Blutfibrin und solches aus Pflanzenalbumin; ich wollte nämlich erfahren, ob rotzkranke Thiere überhaupt auf fiebererzeugende Mittel heftiger reagiren als gesunde, ob also die Wirkung des Malleïns — und eventuell auch der Proteïne — so zu erklären sei, dass durch Krankheit geschwächte Individuen fiebererregenden Substanzen gegenüber weniger widerstandsfähig sind. Ausser den Peptonen verwendete ich noch den Alkoholniederschlag aus eingeengtem Fleischwasser, der wohl eine Albumose des Fleisches vorstellt. Bei der Darstellungsmethode der Proteïne aus Bouillonculturen, wie sie z. B. wiederholt von Klemperer geübt wurde, ist diese Albumose vermuthlich in geringer Menge denselben beigemengt (s. w. u.), weshalb es mich interessirte, ihre Wirkungsweise isolirt kennen zu lernen. Auch das Tuberculinum Kochii wurde schliesslich herangezogen.

Alle diese Substanzen zeigten gesunden und kranken Thieren gegenüber kein wesentlich verschiedenes Verhalten (s. Tabellen). Kranke reagirten nur einige Male stärker; auffallend war dies bei einem Thier: 620^{grm}, mit $0{\cdot}0002^{grm}$ Pflanzenpepton injicirt, Anf.-T. $36{\cdot}2^{0}$. Dieselbe stieg nahe an 40^{0} und mass 8^{h} Abends noch $38{\cdot}5^{0}$; die 2 nächstfolgenden Tage hielt sie sich zwischen $38{\cdot}7$ und 39^{0}. Das Thier starb nach kurzer Zeit und zeigte hochgradigen Rotz der inneren Organe, sowie eiterähnlich eingeschmolzene subcutane Infiltrate. Beim Controlthier hierzu, 570^{grm}, Anf.-T. 36^{0}, änderte sich die Temperatur nicht wesentlich, von einem kurz anhaltenden Sinken derselben abgesehen. Die mit Tuberculin injicirten Thiere zeigten sämmtlich erhöhte Temperatur, die kranken fieberten durchschnittlich etwas stärker und länger als die gesunden.

Der Eiweisskörper aus dem Fleische wirkte auf Kranke und Gesunde gleichmässig fiebererzeugend.

Diese Versuche überzeugten mich, dass fiebererregende Substanzen im Allgemeinen kaum jene Wirkung hervorzubringen im Stande sind, wie sie dem Malleïn zugeschrieben wird; für den Fall also, dass dieses — und eventuell auch die Proteïne — rotzkranke Thiere in charakteristischer

und typischer Weise beeinflussen, müsse man eine specifische Wirkungsweise dieser Substanzen annehmen. Wie weit dies bei den Proteïnen gerechtfertigt ist, habe ich bereits ausgeführt.

Buchner und Römer haben den Vergleich zwischen Tuberculin und den Proteïnen an grossen, tödtlichen Dosen durchgeführt; es war daher von Interesse, letztere auch hinsichtlich ihrer Wirkungsweise auf die Rotzkrankheit zu studiren. Ich erwartete von vornherein analoge Resultate wie früher mit kleinen Dosen und zwar — wie die Versuche zeigen sollten — mit Recht.

7 Kranken und 5 Gesunden wurden verschieden grosse Dosen von 0·03—0·2^{grm} injicirt; während einzelne schon bei 0·03^{grm} unter starken Collapserscheinungen zu Grunde gingen, überstanden andere, ohne in ihrem Allgemeinbefinden wesentlich alterirt zu sein, Dosen von 0·16^{grm}. Auch die Krankheitsdauer war wechselnd und stand nicht immer im Verhältniss zur Grösse der Dosis. Ein Thier mit 0·2^{grm} Pyoc.-Prot. inj. starb schon nach 4 Stunden, andere erst nach 1—2 Tagen.

Den Grund hierfür glaube ich nicht so sehr in einer verschiedenen Giftigkeit der einzelnen Proteïne suchen zu müssen, sondern vielmehr, wie ja schon bei kleinen Dosen constatiren werden konnte, in einer verschieden hohen Empfänglichkeit der Thiere. Dadurch erklärt sich auch der Umstand, dass Buchner und Römer bei ihren Eingangs erwähnten Untersuchungen zu theilweise abweichenden Resultaten gelangten; während ersterem die Controlthiere nach 24—36^{h} eingingen, berichtet Römer, dass sie am Leben blieben. Bei Gesunden ist diese verschiedene Empfänglichkeit eine natürliche, angeborene; ein krankes Thier wird ceteris paribus noch um so leichter erliegen, je weiter vorgeschritten der Krankheitsprocess ist.

Kranke und gesunde Thiere zeigten kein wesentlich differentes Verhalten; erstere gingen nur durchschnittlich bei etwas kleinerer Dosis zu Grunde. Bei ihnen wird die richtige Beurtheilung dieser Versuche noch dadurch erschwert, dass rotzkranke Thiere an und für sich häufig unter subnormalen Temperaturen eingehen; man wird daher den Einfluss des Proteïns nicht immer klar erkennen können.

Der Sectionsbefund weicht ebenfalls bei Gesunden und Kranken nicht wesentlich ab. Bei beiden waren Injection derSchleimhäute, Ascites und Hydrothorax, Blutungen an der Injectionsstelle und in den inneren Organen häufig, wenn auch nicht immer anzutreffen. Die Rotzknötchen zeigten wiederholt einen rothen Injectionshof, was an die Tuberculinwirkung erinnert.

Ich lasse Auszüge aus einzelnen Protocollen folgen, zuerst von Kranken

I. 510 grm. Injection von 0·16 grm Pn.-Prot. 12h T. 37·2. 3 Stunden später war die Temperatur unter 35° gesunken; 8h Abends erholt sich das Thier, zeigt 37°. Am anderen Tage sinkt die Temperatur wieder bedeutend und misst 4h p. m. nur mehr 33·5°. 8h Exitus. Section: Rotz sämmtlicher inneren Organe, auch der Nieren und des Netzes. Drüsenschwellung und locales Infiltrat. Ein Knötchen in der Nebenniere, mehrere in der Leber und im subcutanen Zellgewebe der Impfstelle mit deutlich rothem Hof. Geringer seröser Erguss in den Höhlen.

II. 550 grm, mit starker Hodenschwellung. Injection von 0·16 grm Scl.-Prot. T. 38·5°. Das Thier blieb am Leben, d. h. starb erst nach etwa vier Wochen; nachdem es den ersten Tag leichten Temperaturabfall bis 37° gezeigt hatte, erreichte es bereits den anderen Tag seine Anfangstemperatur wieder.

III. 630 grm. Injection von 0·2 grm Pyoc.-Prot. 8h T. 37·5°; nach 2 Stunden sank die Temperatur unter 34°, um 12h starb das Thier. Section: Hochgradiger Rotz, Blutungen in den inneren Organen, starker Ascites.

IV. 360 grm. Injection von 0·05 grm Pyoc.-Prot. 8h T. 37·5°; nach 2h T. unter 34°; 5h Excitus. Section: Blutungen in Milz und Leber, rother Hof um einzelne Knötchen.

V. 500 grm. Injection von 0·1 grm Pn.-Prot. 8h T. 37·1°; 12h T. 36°. 2h 35·5°; 8h 36·8°. Das Thier bleibt am Leben.

VI. 340 grm. Injection von 0·05 grm Pn.-Prot. 8h T. 36·5°; 9h T. unter 34°. 4h p. m. Exitus. Blutig seröser Erguss in den Höhlen, Rotz in der Milz, keine Blutungen.

VII. 480 grm, mit starker Hodenschwellung. Injection von 0·03 grm Pyoc.-Prot. 8h T. 37·5°; 10h T. unter 34°; 4h Tod des Thieres. Section: Blutungen in Milz und Leber, Rotzknoten in der Milz.

Aus den Protocollen der gesunden Thiere:

I. 575 grm. Injection von 0·16 grm Pn.-Prot. 12h T. 38°; 2h T. 35·8°; $6\frac{1}{2}$h T. 36°. Am nächsten Tage Fieber bis zu 39°. Nach zwei weiteren Tagen Temperatur wieder 38°; das Thier bleibt am Leben.

II. 430 grm. Injection von 0·05 grm Pyoc.-Prot. 8h T. 37·1°. Dieselbe sank im Laufe des Tages bis 34°. In der Nacht starb das Thier. Section: Blutungen in Leber, Milz, Lunge und Bauchdecken; Hydrothorax und Ascites.

III. 640 grm. Injection von 0·2 grm Pyoc.-Prot. Nach 3 Stunden war die Temperatur unter 34° gesunken, in der Nacht Exitus. Section: Blutungen in den inneren Organen, Ergüsse in die Höhlen.

IV. 580 grm. Injection von 0·05 grm Pn.-Prot. Nach geringem Sinken steigt die Temperatur wieder zu ihrer ursprünglichen Höhe; das Thier bleibt am Leben.

V. 360 grm. Injection von 0·03 grm Pyoc.-Prot. 8h T. 36°; nach zwei Stunden Temperatur unter 34°; das Thier erholt sich aber und bleibt am Leben.

Hierher gehören auch noch jene 2 Thiere, die merkwürdiger Weise schon auf Dosen von 0·002 grm Pyoc.-Prot. und 0·001 grm Pneumoproteïn unter Collaps zu Grunde gegangen waren.

Der leitende Gedanke bei den Versuchen über die Wirksamkeit der Proteïne war, wie schon oben bemerkt, gewesen, zu eruiren, ob zwischen diesen und dem Malleïn eine Analogie bestünde, wobei ich von der Voraussetzung ausgegangen war, dass dem Malleïn thatsächlich jene diagnostisch bedeutungsvolle, prompte Wirkungsweise zukommt, die ihm von vielen Seiten zugeschrieben wird, so dass man also in der Lage sei, durch die Art und Intensität der Reaction kranke Thiere von gesunden zu unterscheiden.

Nachdem die Proteïne sich in dieser Beziehung als unzuverlässig erwiesen hatten, musste ich, um Einblick zu bekommen, auch das Malleïn heranziehen. Es gab nur folgende 2 Möglichkeiten. Entweder ist die Malleïnreaction thatsächlich specifischer Natur, und kann dann eben nicht durch andere Bakterienproteïne hervorgerufen werden, oder sie ist nur Proteïnwirkung, und müsste dann ebenso unsicher sein als diese. Im vornhinein sei nun bereits gesagt, dass die genaue Durchsicht der Litteratur als auch meine eigenen Erfahrungen mich überzeugten, dass eine Specifität des Malleïns nicht wohl angenommen werden kann, dass ferner, wenn man auch eine solche zugeben möchte, sicher nicht das Proteïn des Rotzbacillus dafür verantwortlich gemacht werden darf, da sich dieses ganz analog den anderen Proteïnen verhält.

Zunächst sei aber hervorgehoben, dass das „Malleïn" kein einheitliches Präparat ist, wie etwa das Tuberculinum Kochii, sondern ein Sammelname für ziemlich viele, auf verschiedene Weise dargestellte Extracte aus Rotzculturen, die die Fähigkeit besitzen sollen, bei rotzkranken Thieren eine charakteristische Reaction hervorzurufen; als das Wesentliche derselben gilt die Temperatursteigerung, die bei gesunden fehlt oder in geringerem Grade vorhanden ist; starke Schwellung an der Injectionsstelle und gestörtes Allgemeinbefinden vervollständigen das Bild.

Kalnig[1] in Dorpat stellte als erster das Malleïn dar. Er verrieb Kartoffelculturen mit Wasser und erhitzte die Aufschwemmung an vier auf einander folgenden Tagen während je 20 Min. auf 120°. Nachdem er die Flüssigkeit im Thermostaten bei 39° 2 Tage lang gehalten hatte, filtrirte er sie und sterilisirte sie durch abermaliges 15 Min. andauerndes Erhitzen auf 120°. Rotzkranke Pferde mit diesem Malleïn injicirt, zeigten im Gegensatz zu gesunden heftige allgemeine Reaction und Tumorbildung an der Injectionsstelle.

Preusse[2] übergoss alte eingetrocknete Kartoffelculturen mit einer Mischung von Wasser und Glycerin, stellte diese einige Tage in den Brüt-

[1] *Archiv für Veterinärwissenschaften.* St. Petersburg. 1891. Bd. I.

[2] *Berliner thierärztliche Wochenschrift.* 1891. Nr. 29.

schrank, filtrirte und sterilisirte sie. Er erhielt eine bräunliche Flüssigkeit, mit der er gesunde und kranke Pferde injicirte. Auch an Meerschweinchen experimentirte er und fand dabei charakteristische Reaction bei den kranken Thieren.

Bei einem weiteren Versuch mit Preusse'scher Lymphe, von anderer Seite vorgenommen, zeigten sich von 41 rotzverdächtigen Pferden, die heftig auf die Injection reagirt hatten und getödtet wurden, bei der Section 38 als unzweifelhaft rotzig, 2 als vollkommen gesund; das dritte hatte in den Lungen ein weisses, durchscheinendes Knötchen, das sich für ein Meerschweinchen als nicht infectiös erwies; von ähnlichen Befunden wird noch später die Rede sein.

Pearson[1] stellte sein Malleïn aus Pepton-Kochsalz-Glycerinbouillon dar, indem er 14tägige Culturen mehrere Stunden auf 80° erhitzte, filtrirte und durch je 15 Min. an 3 Tagen im Dampftopf sterilisirte. Nach seinen Untersuchungen an Meerschweinchen zeigten kranke Thiere bei Einspritzung von 0·25—2 ccm heftiges Fieber, während gesunde erst bei der 5—10fachen Dosis reagirten.

Von den jetzt am häufigsten verwendeten Malleïnen sind die wichtigsten das Roux'sche und das Foth'sche Malleïn, ersteres im Institut Pasteur, letzteres von dem preussischen Rossarzte Foth in Berlin dargestellt; auf beide will ich des allgemeinen Interesses halber näher eingehen.

Nach den Ausführungen von Nocard[2], der Roux'sches Malleïn verwendet, wird letzteres auf folgende Weise dargestellt: Roux fordert eine beträchtlich erhöhte Virulenz des B. malleï, so dass er Kaninchen und weisse Mäuse zu tödten im Stande ist, bevor er damit Glycerin-Pepton-Bouillon beschickt; nachdem letztere durch 1 Monat bei 35° im Brütschrank belassen wurde, sterilisirte er sie bei 110°, filtrirte sie und engte das Filtrat bei niedriger Temperatur im Vacuum auf $^1/_{10}$ seines Volumens ein. Er bekam eine syrupdicke, dunkelbraune Flüssigkeit von circa 50 Procent Glycerin-Gehalt, die sich im Dunkeln lange Zeit aufbewahren liess und in 10facher Verdünnung durch $^1/_2$ proc. Carbolsäure verwendet wurde.

Nocard injicirte 0·25 ccm (der unverdünnten Flüssigkeit) einer Reihe von Pferden subcutan und kam dabei zu folgenden Resultaten: Rotzkranke Thiere reagiren auf die Injectionen mit heftigem Fieber, während gesunde normal bleiben oder geringere Temperatursteigerung aufweisen; er kommt zum Schlusse, Thiere, die um 2° und darüber reagiren, als krank, solche,

---

[1] *Zeitschrift für Veterinärkunde.* 1891. Nr. 5.

[2] Application de la Malléine au diagnostic de la morve latente 1892. *Soc. centr. de la méd. vétér.* 14. April 1892.

die um 1^0 oder darunter reagiren, als gesund zu betrachten; bei allen anderen muss er es unentschieden lassen und fordert strenge Isolirung und Beobachtung derselben.

Ausser dieser stärkeren Temperatursteigerung sind die kranken Thiere in ihrem Allgemeinbefinden wesentlich gestört, und an der Injectionsstelle bildet sich eine grosse, schmerzhafte Geschwulst aus, die nur langsam verstreicht; gesunde Pferde zeigten keine Allgemein-Alteration, und die Injectionsstelle war nur leicht geschwellt. Doch ist dieser Unterschied nicht immer deutlich ausgesprochen.

Um sicher und einwandfrei mit dem Malleïn experimentiren zu können, verlangt Nocard, dass die Thiere von vornherein normale Temperatur zeigen, ausserdem Berücksichtigung der Umgebungstemperatur und etwaiger anderer Erkrankungen der Thiere, die an und für sich mit starken Tagesschwankungen der Körpertemperatur einherzugehen pflegen.

Mit Rücksicht auf die Temperaturverhältnisse und die sonstigen Reactionserscheinungen glaubt Nocard, bei Beobachtung der eben erwähnten Cautelen in dem Roux'schen Malleïn ein Mittel zu besitzen, um erfolgreich die Verbreitung der Rotzkrankheit bekämpfen zu können und fordert vom Staate, bei der Vertilgung und Contumaz von rotzkranken Thieren auf Grund der Malleïnreaction vorzugehen.

Die Nocard'sche Lehre wurde von Leblanc[1] angegriffen; dieser beruft sich besonders darauf, dass Thiere, die nach Nocard typisch auf Malleïn reagirt hatten, häufig bei der Section keine anderen Veränderungen aufwiesen, als kleine, weisse Knötchen in den Lungen, die keine Bacillen enthielten und nicht infectiös waren. Nocard fasst diese Knötchen als den Beginn der Rotzkrankheit auf, die in diesem Stadium noch ausheilen könne, wodurch er auch erklären will, warum Thiere, die auf Injection von Malleïn stark reagirt hatten, sich selbst überlassen, am Leben blieben: sie waren eben, als sie injicirt wurden, rotzkrank, wurden aber geheilt; Leblanc hingegen ist der Meinung, dass diese Thiere nie erkrankt waren, wie er überhaupt von der diagnostischen Bedeutung des Malleïns nicht viel hält. Auf weitere Details einzugehen, würde zu weit führen.

Das Foth'sche Malleïn[2], das auch im Wiener Thierarzneiinstitut angewendet wird, wird auf folgende Weise dargestellt: Foth streicht das Blut von an Rotz zu Grunde gegangenen Feldmäusen auf Agar aus und beschickt von diesem Glycerin-Pepton Kochsalz-Bouillon; nach einigen Wochen, während welcher die Culturen im Thermostaten gehalten wurden,

[1] *Receuil de méd. vétér.* 1893. T. X. Nr. 8.

[2] Untersuchungen über die wirksamen Bestandtheile des Malleïns. *Zeitschrift für Veterinärkunde.* Bd. IV.

wird die Bouillon bei 80° auf $^1/_{10}$ ihres Volumens eingedampft, eine Manipulation, die mehrere Stunden erfordert. Foth macht ausdrücklich darauf aufmerksam, die Temperatur von 80° nicht zu überschreiten, da der Impfstoff sonst an Wirksamkeit verliert. Die eingeengte Flüssigkeit wird filtrirt und mit Alkohol gefällt; der Niederschlag, auf dem Filter öfter gewaschen, wird über Schwefelsäure getrocknet und in kleinen Glasphiolen zu 0·1 grm als „Malleïnum siccum Foth" verschickt. Dasselbe ist in heissem Wasser mit gelblicher Farbe ohne Rückstand löslich.

Mit diesem Malleïn hat Schindelka[1] in Wien eine grosse Reihe sehr exacter Versuche angestellt. Die Thiere, ausnahmslos Pferde, bekamen es in wässeriger Lösung in Dosen von 0·1 grm und darunter injicirt. Schindelka legt ausschliesslich der Temperatursteigerung Werth bei, da er die locale Reaction meistens vermisste, und auch das Allgemeinbefinden bei Gesunden und Kranken gleichmässig afficirt war.

Rotzkranke Pferde zeigten häufig eine „typische" Curve, ein ganz allmähliches Absinken der Temperatur zur Norm im Gegensatz zu Gesunden, deren Temperaturcurve immer steil abfiel; doch zeigten eben nicht alle Kranken ein solches Verhalten. Die Höhe der Temperatur entscheidet nicht, da wiederholt gesunde Thiere um 2° und darüber fieberten. Nur solche, welche „typisch" über 2° reagiren, betrachtet Schindelka als unzweifelhaft rotzig, Temperatursteigerung unter 1·5° fand er nur bei Gesunden, bei den anders reagirenden Thieren ist eine Entscheidung, ob gesund oder krank, nicht möglich. In den Sectionsbefunden tauchen auch hier wieder jene kleinen, weissen Knötchen auf, die nicht infectiös waren und oft die einzige Veränderung bildeten, welche heftig reagirende Thiere zeigten.

Eine besondere Bedeutung, auf die ich später noch zurückkommen muss, hat auch das Helmann'sche Malleïn, welches einen wässerigen Auszug von Kartoffelculturen vorstellt, nach den Untersuchungen von Kresling[2] von allerdings wechselnder Zusammensetzung ist, aber stets nur 0·42—1·0 Proc. Trockensubstanz (0·238 Proc. organische Substanz) enthält. 1 ccm eines solchen Extracts, also etwa 0·004 grm Trockensubstanz (oder 0·0023 grm organische Substanz), erzeugten bei rotzkranken Pferden heftiges Fieber und Geschwulstbildung an der Injectionsstelle. Nach den Untersuchungen von Semmer und Wladimirow[3] erzeugt dasselbe bei rotzkranken Thieren eine Temperatursteigerung von 1·5—3° und darüber, bei Entwickelung einer starken Injectionsgeschwulst und allgemeinen Krank-

---

[1] *Zeitschrift für wissenschaftl. österreich. Veterinärkunde.* 1894.

[2] *Archives des sciences biologiques de St. Pétersbourg.* 1892. T. I. p. 711ff.

[3] *Ebenda.* p. 770 u. 771.

heitserscheinungen. Bei gesunden Thieren steigt die Temperatur nur um 0·7—0·8°, selten um 1°, bei anders erkrankten Pferden allerdings oft um 1—2°, aber niemals um mehr, und die Injectionsgeschwulst fehlt.

Von anderen Malleïnen sind noch zu erwähnen: das von Gutzeit[1], der den Alkoholniederschlag von Pferdefleisch-Bouillonculturen verwendet, das Malzew'sche[2] aus Kartoffelculturen durch Extraction mit Wasser bei 50, 80 und 120° dargestellt, und das Dr. Preisz'sche, aus Bouillonculturen gewonnen.

Ich gehe nun zu meinen eigenen Versuchen über, bei welchen ich Anfangs Foth'sches Malleïn verwendete. Ich will gleich hier bemerken, dass ich zu ähnlichen Resultaten gelangte wie früher beim Versuch mit Proteïnen: das Foth'sche Malleïn wirkte auf alle Thiere, kranke und gesunde, temperatursteigernd, und zwar waren die einzelnen in verschieden hohem Grade dafür empfänglich.

Schon bei einem Vorversuch war diese ungleichmässige Wirkung aufgefallen; Thiere, die beträchtliche Dosen bekommen hatten, reagirten gar nicht oder schwächer als solche, welchen viel kleinere injicirt wurden; gesunde und kranke verhielten sich dabei ganz gleich. Da auch hier die Messungen nur selten und in längeren Intervallen vorgenommen worden waren, wurde eine neue Serie von 8 kranken und ebenso vielen Controlthieren injicirt, und wieder durch 12 Stunden stündlich die Temperatur gemessen.

Je 2 Thiere bekamen es in Dosen von 0·001, 0·0005, 0·0002 und 0·0001^{grm} injicirt. (S. Tabellen.)

Alle zeigten Erhöhung der Temperatur und dies unabhängig von der Grösse der Dosis. Gesunde und Kranke wiesen keine principiell verschiedene Reaction auf, wenn auch durchschnittlich bei letzteren die Temperatur höher stieg und länger nicht zur Norm zurückkehrte. Von 8 Kranken reagirten 3 um mehr als 2°, von den 8 Controlthieren nur eines. Doch stieg bei einem rotzkranken Thier mit mächtig entwickelter Lymphdrüsenschwellung die Temperatur nur um 0·9° und war bald normal geworden; es reagirte von allen am schwächsten. Ein doppelter Gipfel der Curve, den auch Schindelka erwähnt, war wiederholt aber nicht immer zu constatiren. Oertliche Reaction fehlte hier ebenso wie bei den Injectionen mit Proteïnen.

Eine Angewöhnung an das Malleïn war nur in geringem Grade vorhanden, wie aus zwei weiteren Injectionen ersehen werden konnte; bei der zweiten fieberten noch die Kranken durchschnittlich länger als die Gesunden, bei der dritten war dies nicht mehr deutlich ausgesprochen. (S. Tabellen.)

[1] Ueber Malleïn. *Zeitschrift für Veterinärkunde.* Bd. IV.

[2] Versuche mit Malleïn. *Archiv für Veterinärmedicin.*

Nach Bonome und Vivaldi[1] führten grosse Dosen ihres Malleïns, auf dessen Darstellung nicht eingegangen wurde, rapide Verschlechterung und raschen Tod ihrer Versuchsthiere, ebenfalls Meerschweinchen, herbei. Zum Vergleich mit diesen Versuchen und meinen eigenen über grosse Proteïndosen wurden mehreren leichter und schwerkranken Thieren Foth-sches Malleïn zu 0.01—0·1 grm injicirt, ohne dass ähnliche Resultate beobachtet wurden, vielleicht weil die Dosen noch zu klein genommen waren. Die Thiere zeigten zwar Anfangs Temperaturabfall, erholten sich aber und blieben am Leben; einige fieberten nachträglich. Die Controlthiere verhielten sich analog.

Nur ein krankes Thier zeigte ein abweichendes Verhalten: 555 grm, mit 0·004 grm M. injic., Anf.-T. 36·8°; es starb nach 36 St., nachdem den ersten Tag die Temperatur bis auf 35°, den zweiten noch darunter gesunken war. Section: allgemeiner Rotz; eine gewisse Empfänglichkeit vorausgesetzt, war vielleicht der Krankheitsprocess schon soweit vorgeschritten, dass die kleine Dosis hinreichte, den Tod herbeizuführen.

Das Foth'sche Malleïn erwies sich demgemäss als weniger giftig als die Proteïne.

Um die Beziehungen derselben zu einander noch weiter zu verfolgen, injicirte ich jene Reihe von Thieren, die 3 Mal Malleïn bekommen hatte, mit Proteïnen und umgekehrt. Alle reagirten nun ziemlich schwach, besonders die gesunden. Es scheint also, dass, wie wiederholte Injectionen kleiner Dosen Malleïns oder von Proteïnen eine geringe Angewöhnung des Organismus zur Folge hatten, auch eine Wechselwirkung zwischen diesen angenommen werden darf. (S. Tabellen.)

Das Malleïnum Foth war also ebenso unzuverlässig wie die Proteïne und ihnen ziemlich analog; wenn etwas als different gelten darf, so wäre es ausser der geringeren Giftigkeit grosser Dosen die durchschnittlich schwächere Reaction der gesunden Thiere auf kleine Dosen. Dies könnte eine Specifität des Rotzbacillen-Proteïns sein, kann aber auch dem Foth'schen Malleïn eigenthümlich sein, dessen Darstellung doch wesentlich von der der Proteïne abweicht, und das wahrscheinlich, wie wohl die meisten Malleïne, auch noch andere Substanzen enthält. Ich stellte deshalb nach der Buchner'schen Methode das Proteïn des B. malleï dar und injicirte damit 3 kranke und 3 Controlthiere in Dosen von 0·001, 0·0004 und 0·0002 grm. Dabei ergab sich wieder die vollste Uebereinstimmung mit den Proteïnen: 5 Thiere reagirten mit Fieber, die drei gesunden je um 1·5°, von den 3 kranken 2 um 2·1 und 1·2°. Die Temperatur des dritten kranken stieg bloss um 0·2°. Das Thier wurde

[1] *Riforma medica.* 1892. Nr. 168.

getödtet; es erwies sich als rotzig, und aus Drüse und Milz konnten Rotzbacillen gezüchtet werden. Die beiden anderen Kranken fieberten länger als die gesunden; von letzteren wurde das Thier, das am intensivsten reagirt hatte, getödtet und zeigte sich bei der Section als vollkommen gesund. (S. Tabellen.)

Diese Versuche genügen gewiss, um zu beweisen, dass das Proteïn des Rotzbacillus gleichwerthig denen anderer Bakterien ist, und dass demselben also keine specifische Bedeutung zukommt.

Wie ist es nun möglich, dass in der Litteratur über eine specifische Wirkung der Malleïne berichtet, und daher ihre diagnostische Bedeutung gerühmt wird? Wenn sich nicht Pferde, was unwahrscheinlich ist, von Meerschweinchen principiell verschieden verhalten, hat, Exactheit der Versuche vorausgesetzt, vermuthlich die verschiedene Darstellung der einzelnen Malleïne Bedeutung für den Ausfall der Impfergebnisse. Wie obige Versuche zeigen, ist es nicht das Proteïn, welches die Differenz bewirken kann; wahrscheinlich sind aber in den Malleïnen noch andere Substanzen enthalten, die vielleicht rotzkranke Thiere specifisch beeinflussen könnten, Stoffwechselproducte der Rotzbacillen, welche bei den verschiedenen Darstellungsmethoden mehr oder weniger im Präparat enthalten sind. Wir haben die Vorstellung, dass die encym- oder fermentartigen Körper, welche wir als Stoffwechselproducte der Bakterien, an Substanzen aus dem Nährboden gebunden, auffassen, durch andauerndes Erhitzen zerstört oder wenigstens unwirksam werden, wenngleich vielleicht Ausnahmen hiervon bestehen mögen. Je länger deshalb ein Malleïn bei der Darstellung höheren Temperaturen ausgesetzt war, um so weniger wird es von solchen Substanzen enthalten. Einen beiläufigen Anhaltspunkt für den Gehalt eines Malleïns an Proteïnen hat man in der Trockensubstanz desselben, obgleich man berücksichtigen muss, dass namentlich bei der Darstellungsweise aus flüssigen Nährböden unverbrauchtes Nährmaterial mit enthalten sein kann, das dann natürlich die specifische Wirkung herabmindert. So dürfte auch das der Bouillon zugesetzte Pepton, das auch in den Alkoholniederschlag übergeht, kaum ganz aufgebraucht werden.

Das Preusse'sche Malleïn enthält sicher alle löslichen Stoffwechselproducte, da es einen kalten Auszug aus den Culturen vorstellt, ausserdem vermuthlich Proteïn; aus jungen Culturen werden zwar erfahrungsgemäss durch einfaches Auslaugen mit Wasser in der Kälte keine nennenswerthen Mengen von Proteïn extrahirt (Buchner); in alten Culturen sind aber immer viele abgestorbene, zerfallene Bakterien vorhanden, deren freigewordenes Proteïn bei der Behandlung mit Wasser und Glycerin in Lösung gehen dürfte.

Das Foth'sche Malleïn, das stundenlang bei 80° eingedampft wird, dürfte nicht viel von Stoffwechselproducten enthalten, sondern der Hauptsache nach aus Bakterienproteïn, vielleicht mit Beimengungen aus dem Nährboden, bestehen. Immerhin enthält es noch Substanzen, die bei höheren Temperaturen als 80° zerstört werden, da Foth ausdrücklich warnt, diese zu überschreiten; vielleicht wird hierdurch die Differenz in der Wirkungsweise gegenüber dem nach Buchner dargestellten Rotzbacillen-Proteïn erklärt.

Das Roux'sche Malleïn, aus alten Culturen dargestellt, enthält gewiss Proteïn; ob durch das kurzandauernde Erhitzen auf 110° die Stoffwechselproducte ganz oder nur theilweise vernichtet werden, muss man dahin gestellt sein lassen. Bemerkenswerth und gewiss von Bedeutung für diese Frage ist der Umstand, dass Roux nur vollvirulentes Material zur Darstellung seines Malleïns verwendet; es scheint also doch etwas von den toxischen Substanzen in dieses überzugehen.

Ganz besonders dürfte auch das Helmann'sche Malleïn wesentlich andere physiologisch active Substanzen enthalten und wenig Proteïne. Kresling stellte aus Rotzculturen auch nach Buchner Extracte dar, die 10 Mal mehr Trockensubstanz enthielten als das Helmann'sche Malleïn, und nicht wirksamer waren, worauf hin er die Bedeutung der Proteïnstoffe, als der nach Buchner einzig wirksamen, ausschliesst; (nach unseren Versuchen sind dieselben wohl wirksam, doch ohne eigentliche specifische Bedeutung.) Dieselbe Wirksamkeit wie das Helmann'sche Malleïn scheinen übrigens auch andere, nach dieser Methode dargestellte, also proteïnarme Bakterienextracte zu besitzen. Semmer[1] zog verschiedene Substanzen: Tuberculin, Oleum Terebinth., dann Extracte von Bac. prodigiosus und von Bact. coli commune in Vergleich und sagt, dass letztere beide ebenso wirken wie das Malleïn, allerdings mit geringerer Intensität. Aehnliche Versuche hat auch Arloing[2] mit dem Pneumobacillin bei rotzverdächtigen Pferden angestellt; es ergab sich dabei, dass die rotzigen Pferde auf dieses Mittel ähnlich reagirten wie auf Malleïn. Es lässt sich somit nicht einmal stricte der Satz aussprechen, wofür unsere Untersuchungen sprechen würden, dass, je mehr das „Malleïn" nur aus Proteïnen besteht, es um so weniger Wirksamkeit besitzt, und umgekehrt, je mehr Toxine, um so specifisch wirksamer —, da ja nach Semmer auch Extracte anderer Bakterien so wirken, wo also von einer specifischen Beeinflussung rotzkranker Thiere nicht die Rede sein kann.

---

[1] *Arch. d. sciences biol. de St. Pétersbourg.* 1892. p. 779.

[2] *Rec. de méd. vétér.* Citirt aus dem *Jahresbericht für Thierheilkunde.* 1893.

Ich möchte nun noch kurz auf die therapeutische Bedeutung des Malleïns und der Proteïne eingehen. Bonome und Vivaldi fanden bei ihren Versuchen, dass wiederholte Injectionen von kleinen Dosen Malleïns bei rotzkranken Meerschweinchen zwar keine Heilung bewirken, aber doch das Leben beträchtlich verlängern können. Auch über Pferde finden sich ähnliche Mittheilungen in der Litteratur wiederholt mit Angaben über definitive Heilungen.

Anfangs schien es sehr verlockend, an eine Heilwirkung des Malleïns (Foth'sches Präparat) und der Proteïne zu glauben. Drei Thiere mit sicheren Zeichen von Rotz bekamen je 3 Injectionen von 0·001—0·003 grm Pyoc.- und Pneumo-Proteïn in einem Zeitraum von zwei Wochen. Sie waren die einzigen der ganzen Versuchsreihe, die wiederholt injicirt wurden, ebenso die einzigen, die am Leben blieben. Dieselben erwiesen sich späteren Infectionen gegenüber zweimal als immun, das dritte Mal, bei offenbar sehr heftiger Virulenz der Cultur, gingen sie zu Grunde.

Ein zweiter Versuch: Ein rotzkrankes Thier mit deutlicher Lymphdrüsenschwellung erhielt abwechselnd Pneumoproteïn und Malleïn in Dosen von 0.001—0·003 grm. Nach der dritten Injection fühlten sich die Drüsen härter und kleiner an, nach der sechsten waren sie kaum mehr zu palpiren. Dieses Thier war einer früheren Infection gegenüber immun geblieben und erwies sich auch bei späteren Impfungen als unempfänglich.

Diese „Erfolge" bleiben aber gänzlich werthlos, wenn man bemerkt, dass zweifellos inficirte und erkrankte Thiere, bei denen ausser der localen Infiltration auch eine beträchtliche Drüsenschwellung entwickelt war, ohne dass Injectionen vorgenommen worden sind, gesunden. So sind von circa 12 rotzinficirten Thieren, welche ausgesprochene Krankheitserscheinungen zeigten, nach 3 Monaten noch 3 am Leben, die ebenso wie jene Injicirten deutlich eine allerdings nicht so scharf umschriebene und so beträchtliche Drüsenschwellung wie seinerzeit in der Achselhöhle tasten lassen.

Es kommen somit spontane Heilungen sicher vor, wie ja auch Löffler, der Entdecker der Rotzbacillen angiebt. Ausserdem sind die Meerschweinchen, wie ich mit Bestimmtheit behaupten möchte, nicht alle gleich empfänglich für die Rotzinfection; dafür sprechen einmal schon die spontanen Heilungen, dann habe ich wiederholt bei einer Impfreihe von 8 oder 10 Thieren ein oder zwei davon gesund bleiben sehen. Einer späteren Infection mit offenbar virulenterem Material erlagen diese allerdings meistens. Zu der verschiedenen Empfänglichkeit der Thiere kommt nun noch die variirende Virulenz der Culturen. Nicht nur dass eine Cultur, wenn sie längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet wird, dieselbe häufig bald einbüsst, sind auch direct aus dem Thier gewonnene nicht gleich wirksam; einmal mussten an einer ganzen Serie von

Thieren Nachimpfungen vorgenommen werden, weil die erste Impfung mit einer Kartoffelcultur, die aus dem Drüseneiter eines an Rotz verendeten Meerschweinchens stammte, resultatlos geblieben war.

Therapeutische Wirkungen beim Rotz müssen also sehr vorsichtig beurtheilt werden. Die Fälle von scheinbarer Heilung sind durch die Annahme einer relativen Immunität leicht zu erklären. Zahlreiche ungünstige Resultate bekräftigen übrigens noch diese Auffassung. Ein Thier, mit kleinen Dosen Pneumoproteïn behandelt, ging ein, ebenso alle acht jener Reihe, die ich, um die Angewöhnung zu studiren, mehrmals injicirt hatte.

Auch Injectionen von Malleïn allein sind nicht im Stande, therapeutisch zu wirken; manche damit behandelte Thiere lebten zwar auffallend lang, gingen aber schliesslich auch zu Grunde; andere starben rasch; leichter erkrankte kamen wieder mit dem Leben davon. Diese Fälle sind wohl wie die oben erwähnten zu beurtheilen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen werden sich etwa wie folgt zusammenfassen lassen:

1. Die Bakterienproteïne erzeugen bei rotzkranken ebenso wie bei gesunden Meerschweinchen Fieber; bei ersteren ist die Reaction zwar durchschnittlich intensiver, unterscheidet sich aber im Princip nicht von der der gesunden Thiere.

2. Das Proteïn des B. malleï verhält sich ganz analog den anderen Bakterienproteïnen.

3. Das Malleïn wirkt nicht specifisch auf rotzkranke Meerschweinchen, wenigstens konnte dies bei dem Foth'schen Präparate constatirt werden; es ruft nur durchschnittlich bei kranken Thieren eine **stärkere** Reaction hervor.

4. Die „Malleïnreaction" im Allgemeinen ist vermuthlich keine reine Proteïnwirkung, sondern wird vielleicht durch den Gehalt der einzelnen Malleïne an Stoffwechselproducten mit beeinflusst.

5. Das Malleïn und die Proteïne besitzen keine therapeutischen Wirkungen auf rotzkranke Meerschweinchen.

Wenn nun auch das Malleïn kein Specificum im eigentlichen Sinne des Wortes ist, so verdient dasselbe, so lange wir kein zuverlässigeres diagnostisches Hülfsmittel besitzen, doch Berücksichtigung. Bei richtiger Anwendung — die Wahl des Präparates ist gewiss nicht gleichgültig — kann es in Fällen, in denen die klinischen Untersuchungsmethoden im Stiche lassen, von grossem Nutzen sein.

Man wirft dem Malleïn hauptsächlich vor, dass es auch bei gesunden Thieren oft heftige Reactionen hervorruft und so unnützerweise deren Vertilgung veranlasst; dass man bei Anwendung des Malleïns einen Krankheitsherd übersieht, kommt viel seltener vor. Dem lässt sich aber wohl in der Weise begegnen, dass man nur jene Thiere, bei welchen sowohl „typische“ Reaction als auch gewisse klinische Anhaltspunkte zusammentreffen, vertilgt, — von den anderen aber alle, die auf die Injection reagirt hatten, zur Beobachtung bestimmt; es wird dabei die Zahl der Contumazirten immerhin kleiner sein, als es sonst der Fall wäre, wo ganze grosse Ställe mit einem Mal isolirt werden müssen. Aehnliche Rathschläge giebt auch Nocard. Die Unannehmlichkeiten einer längeren Contumaz sind gewiss gross, doch gelingt es so, einerseits gesunde Thiere vor der Vertilgung zu bewahren, andererseits solche mit latenten Herden bis zur Eruirung unschädlich zu machen und der Weiterverbreitung der Seuche Einhalt zu thun.

Anhang. Temperatur-Tabellen.

13./IV. 8 rotzkranke Thiere mit kleinen Proteïn-Dosen injicirt.

Temperatur =	8^h	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	Temperat.-differenz
1. 320 grm; 0·002 grm Pn.-Prot.	36·0°	37·0°	37·8°	38·0°	37·8°	38·0°	37·6°	38·8°	38·0°	38·0°	37·1°	37·0°	2·8°
2. 320 „ 0·001 „ Pyoc.-Prot.	37·3	38·1	37·8	36·3	37·3	37·6	37·3	37·2	37·2	37·3	37·3	37·3	0·8
3. 290 „ 0·0005 „ „	37·2	38·4	38·6	39·2	38·6	38·0	37·3	37·8	37·4	37·4	37·4	37·3	2·0
4. 220 „ 0·0005 „ Scl.-Prot.	37·1	38·5	39·4	40·0	39·2	38·5	37·8	37·8	38·3	38·4	37·1	37·1	2·9
5. 250 „ 0·0002 „ Pn.-Prot.	37·3	37·8	38·6	39·4	38·5	38·0	37·7	38·3	38·0	38·2	37·4	37·4	2·1
6. 230 „ 0·0002 „ Pyoc.-Prot.	37·3	39·0	38·5	39·0	38·5	38·0	37·6	37·6	37·6	38·0	37·4	37·3	1·7
7. 300 „ 0·0001 „ „	37·3	37·8	38·4	38·4	37·9	37·3	37·3	37·3	37·3	38·0	37·3	37·4	1·1
8. 250 „ 0·0001 „ Pn.-Prot.	37·3	39·2	38·7	38.7	38·0	37·5	38·0	38·5	38·3	39·0	38·0	37·4	1·7

14./IV. 8 gesunde Thiere mit kleinen Proteïn-Dosen injicirt.

1. 310 grm; 0·002 grm Pn.-Prot.	36·7	37·5	38·6	37·7	37·8	36·7	36·6	36·7	37·1	37·5	37·0	37·0	1·9
2. 210 „ 0·001 „ Pyoc.-Prot.	37·0	38·3	37·5	38·3	38·3	37·8	37·4	37·0	37·2	37·6	37·2	37·2	1·3
3. 220 „ 0·0005 „ „	36·6	38·6	39·0	39·0	38·6	38·0	37·3	36·8	37·8	38·1	37·3	37·3	2·4
4. 230 „ 0·0005 „ Scl.-Prot.	36·6	38·5	37·8	39·0	39·0	37·5	36·6	37·3	37·3	37·3	37·0	36·4	2·4
5. 220 „ 0·0002 „ Pn.-Prot.	37·0	37·5	38·3	38·0	38·5	37·5	37·4	37·4	36·5	37·2	37·1	37·0	1·5
6. 220 „ 0·0002 „ Pyoc.-Prot.	35·5	36·6	38·7	37·9	37·4	37·0	36·7	36·7	36·8	37·3	36·2	36·6	3·2
7. 210 „ 0·0001 „ „	37·0	39·0	38·2	39·2	38·8	37·6	37·3	37·7	37·7	37·5	37·3	37·2	2·2
8. 260 „ 0·0001 „ Pn.-Prot.	36·0	37·0	37·1	37·5	37·5	37·7	37·0	36·2	37·2	36·8	37·0	36·5	1·7

18./IV. I. Nachinjection der mit Bakt.-Prot. injicirten Rotzthiere mit denselben Dosen und demselben Proteïn.

1.	37·7	36·3	36·0	35·7	36·5	37·8	38·2	38·3	37·8	37·7	38·0	37·5	0·6
3.	37·7	37·2	37·7	37·2	37·8	38·1	37·8	38·7	38·2	38·5	38·0	37·7	1·0
4.	38·0	37·5	38·0	39·1	38·6	39·5	38·6	38·6	38·0	38·6	38·0	38·0	1·5
6.	37·0	37·8	38·8	37·4	37·9	37·5	37·4	37·4	37·1	38·0	37·3	37·0	1·8
7.	37·4	38·1	38·6	38·2	38·5	38·0	39·0	39·0	38·8	38·9	38·2	37·9	1·6
8.	37·6	37·6	38·5	38·4	38·1	39·1	38·4	38·6	38·4	38·4	37·8	37·0	1·5

2 und 5 am 18./IV. gestorben — Section: Allgem. Rotz.

19./IV. I. Nachinjection der mit Bakt.-Proteïnen injicirten Controlthiere mit denselben Proteïnen und derselben Dosis; bei 1. und 5. wurde letztere verwechselt.

Temperatur =	8^h	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	Temperat.-differenz
1. (0·0002 grm)	36·5	36·7	37·2	37·5	37·0	37·2	36·7	36·5	36·5	36·5	36·5	36·5	1·0
2.	35·5	36·4	37·1	37·1	35·8	35·5	35·5	35·0	— 34	†			
3.	35·5	35·5	36·2	37·1	37·5	36·5	36·2	36·1	36·0	36·6	36·6	36·3	2·0
4.	36·3	36·3	37·8	37·2	37·2	37·5	37·1	36·2	36·6	36·5	36·8	36·3	1·5
5. (0·0002 grm)	36·0	36·2	36·6	36·1	36·1	36·1	36·0	35·0	— 34	†			
7.	36·3	36·7	37·6	38·3	38·3	37·5	36·4	36·3	36·3	36·3	36·3	36·3	2·0

6. und 8. wurden nicht injicirt. Die Section von 2. und 5. bot nichts Charkteristisches.

22./IV. II. Nachinjection der mit Proteïnen injicirten Rotzthiere mit Pyocyaneus-Proteïn. (Grösse d. Dosis beibehalten.)

1.	37·6	38·0	38·5	38·0	38·2	38·3	38·0	37·9	38·0	38·6	37·8	37·7	1·0
3.	38·2	38·8	36·5	37·6	38·0	37·5	38·0	37·7	38·0	37·5	37·9	38·0	0·6
6.	37·6	37·7	38·4	38·8	38·8	37·6	37·6	37·5	37·7	37·6	37·5	37·6	1·2
8.	38·0	38·3	38·6	39·4	38·5	38·0	38·4	37·7	38·0	38·0	38·0	38·0	1·4

4. am 21./IV. †. Section: Rotz in der Milz. 7. wurde nicht injicirt.

23./IV. II. Nachinjection der mit Proteïnen injicirten Controlthiere mit Pneumo-Proteïn. (Grösse d. Dosis beibehalten.)

1.	37·5	38·3	38·5	37·4	37·4	37·2	37·3	37·2	37·0	37·2	37·2	37·3	1·0
3.	37·5	38·8	38·7	38·5	38·3	37·5	37·5	37·5	37·2	36·9	37·2	37·3	1·3
4.	37·0	38·0	38·4	38·2	37·5	37·0	37·0	37·0	37·3	37·0	37·2	37·1	1·4
7.	35·7	37·5	38·0	38·0	37·7	37·0	37·5	37·7	36·3	36·9	36·2	36·0	2·3

25./IV. III. Nachinjection der mit Proteïnen injicirten Rotzthiere mit Malleïnum Foth.

Temperatur =	8h	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	Temperat.-differenz
1. 0·002 grm	39·1	39·2	38·0	37·8	38·1	38·5	39·0	39·0	39·0	39·1	39·0	39·1	— 1·3
3. 0·0005 „	37·4	38·1	38·5	38·3	37·8	37·8	38·7	38·4	38·8	38·0	37·6	37·5	1·1
6. 0·0002 „	37·7	38·4	38·7	38·8	38·1	38·4	39·0	38·3	38·1	38·0	37·8	37·7	1·3
8. 0·001 „	38·2	38·5	39·0	38·0	37·8	38·5	38·2	38·0	38·1	38·3	38·2	38·2	0·8

Sämmtliche Thiere dieser Reihe gingen am 1./V. ein. Section: Bei allen ausgedehnter Rotz der inneren Organe.

26./IV. III. Nachinjection der mit Proteïnen injicirten Controlthiere mit Malleïnum Foth.

1. 0·0002 grm	36·8	36·0	36·8	35·8	37·5	36·8	36·8	36·8	37·2	37·4	37·0	37·0	0·7
3. 0·0005 „	36·8	36·7	37·5	37·2	37·5	37·0	37·2	37·2	36·8	36·8	37·7	37·3	0·9
4. 0·0005 „	37·0	37·0	38·3	38·3	37·6	37·3	37·8	37·0	37·0	37·4	38·0	37·2	1·3
7. 0·001 „	36·8	36·7	37·2	37·2	37·0	37·3	37·5	37·2	37·0	36·8	37·0	37·0	0·7

15./IV. Injection von 8 rotzkranken Thieren mit Malleïnum Foth in kleinen Dosen.

1. 390 grm; 0·001 grm	37·1	37·7	37·7	38·0	37·3	37·3	37·3	37·1	37·3	36·6	36·6	37·0	0·9
2. 710 „ 0·001 „	37·1	37·5	38·5	38·6	38·4	38·0	37·8	37·5	37·5	37·1	37·1	36·8	1·5
3. 370 „ 0·0005 „	36·7	38·4	38·5	38·4	38·0	38·0	37·9	38·7	38·9	38·5	37·8	38·0	2·2
4. 480 „ 0·0005 „	36·8	37·5	38·7	38·7	38·4	38·0	37·6	37·0	37·6	37·3	37·1	37·0	1·9
5. 380 „ 0·0002 „	36·5	39·1	38·7	38·4	38·9	38·6	38·3	38·7	38·5	37·6	37·4	37·0	2·6
6. 400 „ 0·0002 „	37·0	38·3	39·2	38·7	38·8	38·2	37·4	38·4	38·2	38·1	37·0	37·0	2·2
7. 420 „ 0·0001 „	36·8	37·8	38·4	37·4	38·2	37·5	37·0	37·3	37·2	36·8	36·5	36·6	1·6
8. 420 „ 0·0001 „	36·5	37·3	37·5	37·8	37·3	37·3	37·2	37·1	37·7	36·6	37·1	36·5	1·3

16./IV. Injection von 8 gesunden Thieren mit Malleïnum Foth in kleinen Dosen.

Temperatur =	8^h	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	Temperat.-differenz
1. 720 grm; 0·001 grm	36·5	36·3	36·8	38·3	37·4	37·0	36·5	36·5	36·5	36·6	36·5	36·5	1·8
2. 570 „ 0·0006 „	36·5	35·7	37·6	38·1	37·1	36·5	36·5	36·7	36·4	36·5	36·6	36·5	1·6
3. 640 „ 0·0003 „	37·0	37·0	38·0	38·5	37·5	37·2	37·2	37·7	37·5	37·5	37·3	37·0	1·5
4. 430 „ 0·0001 „	36·2	38·3	37·5	37·0	37·4	37·2	36·7	37·6	37·0	36·4	36·5	36·3	2·1
5. 460 „ 0·001 „	36·6	36·6	37·7	37·0	37·4	37·4	36·8	36·7	36·6	37·0	36·6	36·6	1·1
6. 240 „ 0·0006 „	37·0	37·8	38·0	38·0	37·8	37·5	37·5	37·0	37·0	37·0	37·1	37·0	1·0
7. 240 „ 0·0003 „	36·5	37·0	37·7	37·7	37·7	37·7	37·2	36·3	36·5	37·0	37·0	36·8	1·2
8. 200 „ 0·0001 „	36·0	37·2	37·1	38·0	37·5	37·5	37·0	36·4	36·7	37·0	37·0	36·9	2·0

20./IV. I. Nachinjection der mit Malleïnum Foth injicirten Rotzthiere mit gleich grossen Dosen Malleïns.

1.	36·7	37·2	37·8	37·3	36·8	37·3	37·5	37·6	38·1	37·3	36·9	36·8	1·4
2.	37·5	37·9	38·7	38·5	38·0	38·3	38·5	38·5	38·5	38·0	37·9	37·7	1·2
3.	37·5	38·1	39·1	38·1	37·8	37·6	38·4	37·6	38·4	37·8	37·8	37·6	1·6
4.	37·5	37·8	39·0	38·2	37·8	38·1	38·4	38·7	38·2	37·7	37·7	37·5	1·5
5.	37·2	37·9	38·1	38·7	38·0	38·6	38·4	38·3	38·3	37·3	37·2	37·2	1·5
7.	36·8	37·4	37·7	37·2	36·8	36·8	36·2	36·8	36·4	36·2	36·7	36·7	0·9
8.	36·5	37·7	38·4	38·0	38·0	37·6	37·6	37·8	37·8	37·2	37·5	36·8	1·9

6. am 16./IV. gestorben. Section: Allgemeiner Rotz.

21./IV. I. Nachinjection der mit Malleïnum Foth injicirten Controlthiere mit denselben Dosen Malleïns.

1.	36·2	36·7	37·0	37·3	37·6	37·6	37·6	36·5	36·3	36·3	36·8	37·0	1·4
2.	35·7	36·5	37·0	37·7	37·0	36·4	36·2	36·0	36·0	36·0	35·7	35·7	2·0
3.	36·6	37·0	37·6	37·6	37·4	36·8	37·0	36·7	37·5	36·6	36·6	36·4	1·0
4.	36·6	36·9	38·0	37·6	37·7	37·4	37·2	37·2	37·0	36·9	36·6	36·6	1·4

5, 6, 7 und 8 wurden nicht injicirt.

25./IV. II. Nachinjection der mit Malleïnum Foth injicirten Rotzthiere mit denselben Dosen Malleïns.

Temperatur =	8h	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	Temperat.-differenz
1.	35·8	36·2	36·8	36·8	37·0	37·0	37·5	36·8	36·8	36·2	36·0	36·0	1·7
3.	36·1	36·5	36·8	37·0	37·2	36·3	36·8	36·3	36·3	36·5	36·3	36·2	1·1
5.	37·0	38·3	38·6	38·0	37·8	37·5	37·5	37·5	37·0	37·0	37·0	37·0	1·6
8.	35·7	36·3	37·2	37·5	37·3	36·5	36·5	37·3	37·3	37·5	36·2	36·3	1·8

2, 4, 7 wurden nicht injicirt.

26./IV. II. Nachinjection der mit Malleïn injicirten Controlthiere mit denselben Dosen Malleïns.

1.	36·6	37·0	37·0	37·6	37·1	37·1	37·5	36·8	36·5	36·5	36·6	36·6	1·0
2.	36·0	36·5	36·5	36·3	37·0	37·7	37·0	36·8	36·8	36·8	36·8	36·8	1·7
3.	36·5	36·7	37·5	37·3	37·2	37·4	37·0	37·0	36·5	36·5	36·5	36·5	1·0
4.	35·6	36·0	37·3	36·6	36·8	36·6	36·4	36·2	36·0	36·5	36·0	35·8	1·7

28./IV. III. Nachinjection der mit Malleïnum Foth injicirten Rotzthiere mit Pneumo-Proteïn.

1. 0·0001 grm	36·9	37·0	36·6	37·5	37·4	37·2	36·6	36·9	37·1	37·1	37·0	37·0	0·6
3. 0·001 „	37·3	37·1	36·0	36·7	35·5	36·7	36·5	37·1	37·4	37·3	37·4	37·3	— 1·8
5. 0·0005 „	37·0	37·4	38·1	38·8	38·0	37·5	37·1	37·4	37·6	37·4	37·2	37·0	1·8
8. 0·0002 „	36·8	37·0	37·4	37·2	37·7	36·8	36·7	36·4	37·0	36·8	36·8	36·8	0·9

29./IV. III. Nachinjection der mit Malleïnum Foth injicirten Controlthiere mit Pneumo-Proteïn.

1. 0·0001 grm	36·5	36·4	36·5	37·2	37·2	37·0	36·0	37·0	36·5	36·5	36·5	36·5	0·7
2. 0·001 „	36·3	36·3	36·1	37·0	37·0	36·7	36·3	36·3	36·3	36·2	36·1	36·3	0·7
3. 0·0006 „	36·8	37·1	37·1	37·8	37·5	36·8	36·8	36·5	36·7	37·2	36·8	36·8	1·0
0·0003 „	36·4	36·1	36·6	36·3	36·3	36·4	36·3	36·4	36·5	36·4	36·3	36·4	0·2

Injection von 3 rotzkranken Thieren mit nach der Buchner'schen Methode dargestelltem Malleïn.

Temperatur =	8h	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	Temperat.-differenz
1. 400 grm; 0·001 grm	36·4	36·4	37·8	38·1	37·8	37·4	37·0	37·4	36·6	38·1	38·5	37·6	2·1
2. 440 „ 0·0004 „	37·5	38·5	38·5	38·5	38·0	38·6	38·6	38·0	38·0	38·7	38·7	38·2	1·2
3. 500 „ 0·0002 „	37·3	37·5	37·0	37·2	37·5	37·3	37·5	37·3	37·5	37·3	37·5	37·3	0·2

Das letzte Thier wurde getödtet. Section: Rotz. Aus Milz und Drüse Bacillen gezüchtet.

Injection von 3 gesunden Thieren mit diesem Malleïn.

1. 530 grm; 0·001 grm	36·3	37·1	37·5	37·0	37·3	37·8	37·8	37·0	37·0	37·5	36·8	36·5	1·5
2. 420 „ 0·0004 „	37·5	37·6	38·0	39·0	38·5	38·8	37·8	37·8	37·5	37·5	37·5	37·5	1·5
3. 565 „ 0·0002 „	37·0	37·1	37·5	37·3	38·0	38·5	37·6	37·6	37·3	37·0	37·2	37·0	1·5

Das zweite Thier wurde getödtet und erwies sich als gesund.

Injection von 3 rotzkranken Thieren mit Tuberculinum Kochii.

1. 390 grm; 0·001 ccm	37·5	37·5	37·5	38·2	38·9	38·1	37·6	37·0	37·7	37·7	37·5	37·5	1·4
2. 420 „ 0·0005 „	37·5	37·8	38·2	39·2	38·6	38·1	38·0	37·6	38·1	37·9	37·5	37·5	1·7
3. 400 „ 0·0003 „	37·5	37·9	38·5	38·5	38·7	38·0	38·1	38·0	38·0	37·9	37·6	37·5	1·2

Injection von 3 gesunden Thieren mit Tuberculinum Kochii.

1. 390 grm; 0·001 ccm	36·8	37·2	38·4	38·1	38·4	37·1	37·0	36·8	36·8	36·8	36·8	36·8	1·6
2. 420 „ 0·0005 „	36·8	37·6	38·2	37·6	38·5	37·5	37·1	37·0	37·5	37·0	36·8	36·8	1·7
3. 415 „ 0·0003 „	37·0	37·3	37·7	37·5	37·5	37·0	37·1	37·0	37·0	37·2	37·0	37·1	0·5

Das erste Thier wurde getödtet und erwies sich als ganz gesund.

Injection von 4 rotzkranken Thieren mit Pepton aus Blutfibrin.

1. 625 grm; 0·0015 grm	36·5	37·5	38·7	37·5	37·4	36·6	37·4	36·5	36·5	36·5	36·5	36·4	2·2
2. 340 „ 0·0005 „	36·5	37·0	38·0	38·0	36·8	36·6	37·0	37·8	37·6	37·3	37·3	36·9	1·5
3. 360 „ 0·0002 „	37·0	37·6	39·0	38·4	38·3	37·9	37·6	37·0	37·0	37·0	37·0	37·0	2·0
4. 395 „ 0·0001 „	37·0	37·6	39·0	38·7	38·7	38·7	37·9	37·4	37·0	37·0	37·0	37·0	2·0

Injection von 4 gesunden Thieren mit Pepton aus Blutfibrin.

Temperatur =	8h	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	Temperat.-differenz
1. 650 grm; 0·0015 grm	36·5	36·5	37·1	38·1	36·5	36·5	36·5	35·7	35·8	36·3	35·9	36·3	1·6
2. 400 „ 0·0006 „	36·5	36·3	38·1	38·5	37·0	36·5	36·5	36·5	36·5	36·5	36·5	36·5	2·0
3. 370 „ 0·0002 „	36·3	36·1	37·7	38·3	38·5	38·0	37·2	36·5	36·8	36·4	36·5	36·4	2·2
4. 390 „ 0·0001 „	36·4	36·1	37·1	37·6	38·0	37·0	36·4	36·5	36·6	36·4	36·5	36·4	1·6

Injection von 4 rotzkranken Thieren mit peptonisirtem Albumin aus Pflanzen.

1. 515 grm; 0·0015 grm	37·0	38·0	39·0	39·0	38·0	38·6	38·5	38·5	38·1	37·7	37·1	37·0	2·0
2. 430 „ 0·0005 „	37·0	38·6	38·7	38·4	37·2	37·2	37·7	38·2	37·5	37·2	37·1	37·1	1·7
3. 630 „ 0·0002 „	36·2	39·2	39·0	39·7	38·8	38·8	37·9	37·8	38·3	38·0	38·8	38·2	3·7
4. 420 „ 0·0001 „	36·6	38·1	37·0	37·1	37·5	37·2	36·5	37·0	37·5	36·8	36·6	37·1	1·5

Injection von 4 gesunden Thieren mit peptonisirtem Albumin aus Pflanzen.

1. 710 grm; 0·002 grm	36·5	38·2	38·7	39·0	38·0	37·7	37·6	37·6	37·4	37·0	37·0	36·8	2·5
2. 440 „ 0·0005 „	36·5	38·7	39·2	39·5	38·7	38·0	38·0	37·8	37·8	37·2	37·2	37·0	3·0
3. 570 „ 0·0002 „	36·0	34·7	35·9	36·5	37·6	36·4	36·0	35·9	35·6	36·0	36·1	36·0	1·6
4. 430 „ 0·0001 „	36·5	37·5	38·2	38·5	38·1	37·5	37·5	37·5	37·5	36·8	37·2	36·7	2·0

Injection von 2 Rotzthieren mit der Albumose aus Bouillon.

1. 320 grm; 0·0005 grm	37·0	37·7	38·0	37·7	38·1	36·5	36·2	36·8	37·3	37·0	37·0	37·0	1·1
2. 250 „ 0·00016 „	37·3	38·2	38·6	38·5	38·8	37·5	37·7	37·2	37·4	37·5	37·3	37·3	1·5

Injection von 2 gesunden Thieren mit der Albumose aus Bouillon.

1. 220 grm; 0·0003 grm	35·7	36·4	37·0	37·0	37·5	37·5	36·4	36·5	36·0	37·0	37·0	36·3	1·8
2. 160 „ 0·0001 „	37·2	37·2	38·2	38·5	38·3	37·5	36·8	37·4	37·4	37·4	37·4	37·4	1·3

Das Staphylokokkenheilserum.[1]

Von

Dr. **Viquerat**
in Moudon (Schweiz).

Im Laufe des letzten Jahres habe ich zahlreiche Versuche an verschiedenen Thieren angestellt, um zu sehen, ob es möglich wäre, mittels der Behring'schen Methode auch ein Staphylokokkenheilserum zu gewinnen.

Im Institut für Infectionskrankheiten in Berlin wurden schon Immunisirungsversuche gegen Tetanus, Diphtherie und Streptokokkenkrankheiten gemacht, aber die Staphylokokken sind meines Wissens in dieser Beziehung noch nicht untersucht worden und doch sind sie die häufigsten Erreger der Eiterung und der pyämischen Processe.

Vorerst will ich einige Fälle mittheilen, bei welchen Jodtrichlorid (1:1000) in Anwendung gebracht wurde. Es handelte sich um einen 14-jährigen Knaben, der in Folge der Infection einer kleinen Wunde an der Ferse an Lymphangitis des rechten Beines litt, die Inguinaldrüsen waren stark geschwollen und bereits eitrig. An der inneren Seite des Knies war ein haselnussgrosser Abscess bemerkbar; eine Probepunction ergab Staphylococcus aureus in Reincultur. Ich spritzte an verschiedenen Stellen in der Umgebung der entzündeten lymphatischen Gefässe und in den Abscess, nach Auspumpen des Eiters, Jodtrichlorid in 1:1000-Lösung. Am folgenden Tag war das Fieber verschwunden, die Entzündung hatte stark abgenommen; zwei Tage nachher wiederholte ich die Jodtrichlorideinspritzungen. Am fünften Tage trat die Heilung ein. An der Stelle des Abscesses fand sich eine klare Flüssigkeit, die zwar noch

[1] Eingegangen am 18. August 1894.

Staphylokokken enthielt; letztere waren aber nur sehr spärlich vorhanden und vermochten die Gelatine nicht zu verflüssigen; ihr Wachsthum war sehr langsam und kümmerlich; einem Kaninchen subcutan eingespritzt riefen sie keine Eiterung mehr hervor.

Der Abscess lieferte mir noch mehrere Tage solches Blutwasser, also Serum. Injicirte ich Kaninchen sehr virulente Osteomyelitis-Reincultur subcutan, nachdem ich 2 bis 4 ccm dieses Serums unter die Haut eingespritzt hatte, so trat keine Reaction ein, die Thiere blieben gesund und hatten so gut wie gar keine Eiterung, obwohl die Menge der eingebrachten Staphylokokken eine grosse gewesen war (5 bis 10 ccm einer frischen fünftägigen Osteomyelitis-Bouilloncultur).

Das so gewonnene und chemisch untersuchte Serum erwies sich frei von Jodtrichlorid; leider war die Menge eine sehr geringe, so dass ich mich entschloss, einen soeben im Krankenhaus zu Moudon eingetretenen Fall von Osteomyelitis des Femur mit Jodtrichlorideinspritzungen zu behandeln. Der Abscess war faustgross, die Punction ergab sehr viel dicken Eiter, welcher ganz entleert und durch Jodtrichlorid ersetzt wurde. Dies war ziemlich schmerzhaft, und es mussten kalte Umschläge gemacht werden, um den Schmerz zu stillen.

Bei der Aufnahme des Kranken erreichte das Fieber 41°, zwei Tage nach der Einspritzung war es auf 39° gesunken, doch war der Abscess wieder voll Eiter und musste ein zweites Mal entleert werden, wobei sich herausstellte, dass der Eiter nicht mehr so dick, sondern mehr flüssig war, er wurde wieder durch JCl_3 ersetzt. Das Fieber fuhr fort langsam abzunehmen; am neunten Tage der Behandlung und nach der sechsten Injection ergab die Punction keinen Eiter mehr, sondern nur eine trübe, gelbliche Flüssigkeit, die beim Ruhigbleiben eine flockige, weisse Masse absetzte; diese letztere enthielt nur wenige, nicht virulente Staphylokokken. Der Abscess war nicht mehr empfindlich und ertrug schmerzlos den Druck, wobei man eine deutliche Fluctuation fühlte. Ich machte am 12. Tage noch eine letzte Einspritzung nach Auspumpen der Flüssigkeit. Dieselbe filtrirte ich durch ein Filter von Thonerde und gewann damit ein schönes, klares, keimfreies Serum. Bis zum 30. Tage war es noch möglich, Heilserum durch Auspumpen zu bekommen, so dass ich über 300 ccm verfügte; von da ab fühlte man nur noch eine schmerzlose Verhärtung und nach 6 Wochen kehrte Patient nach Hause zurück als vollständig geheilt. Drei Wochen nachher liess ich ihn zu mir kommen und machte ihm eine Blutentnahme von ca. 120 ccm, zugleich bemerkte ich einen Sequester in der erwähnten Verhärtung, welcher durch einen chirurgischen Eingriff sehr leicht entfernt werden konnte. Das Blut

sonderte 70 ccm Serum ab; durch einen $^1/_2$ procentigen Carbolzusatz konnte ich es lange aufbewahren.

Das aus diesem Abscess gewonnene Serum, sowie das Blutserum zeigten sich gleich stark immunisirend. Bekanntlich erliegt das Kaninchen einer intravenösen Einführung virulenter Staphylokokken in wenigen Tagen, meistens in 24 Stunden. Um den immunisirenden Werth meines Staphylokokkenheilserums zu bestimmen, verfuhr ich nach den Angaben Behring's. Eine sehr virulente Osteomyelitis-Bouilloncultur (200 ccm) wurde nach 5tägigem Verweilen im Brütofen geschüttelt, 1 ccm davon mit sterilisirter Pipette entnommen und mit 200 ccm sterilisirtem Wasser vermischt; davon genügte 1 ccm in die Ohrvene des Kaninchens injicirt, um den Tod in drei Tagen hervorzurufen; 0·50 ccm machten es schwer krank, doch erholte es sich in einigen Tagen. 0·75 ccm schien mir die Minimaldosis zu sein. Die Cultur wurde im Eisschrank aufbewahrt. Bei späteren Versuchen an Meerschweinchen zeigte sich die Minimaldosis viel grösser als beim Kaninchen, weil diese Thiere viel weniger empfänglich gegen Aureus sind als die Kaninchen.

Injicirte ich nun 0·20 ccm vom Heilserum einem Kaninchen von $2^1/_2$ kg Körpergewicht subcutan, so war ich im Stande, demselben 1 ccm der verdünnten Aureus-Bouilloncultur ohne Schaden in's Blut einzuspritzen. Mein Heilserum hatte also einen Immunisirungswerth von 1:12500. Beim Meerschweinchen reichten 0·10 ccm Serum schon aus, um die tödtliche Minimaldosis unschädlich zu machen.

Mehrere Fälle von Eiterungen zeigten mir, dass die Virulenz der Staphylokokken eine sehr verschiedene ist, nur bei acuter Osteomyelitis ist sie am höchsten. Ich wählte daher frischen Osteomyelitiseiter oder 5tägige Osteomyelitis-Bouilloncultur als Grundlage für meine Versuche.

Die nunmehr angestellten Heilversuche am Menschen waren sehr bemerkenswerth und ich will sie hier kurz mittheilen. Wie gesagt, verfügte ich über eine Menge Staphylokokkenheilserum von ca. 370 ccm. Ich besass also einen Vorrath, der zur Immunisirung von 4625 kg Körpergewicht ausreichte.

Da die Virulenz der Staphylokokken bei den gewöhnlichen Eiterungen fast immer eine viel schwächere ist als bei der acuten Osteomyelitis, so liess sich erwarten, dass verhältnissmässig kleine Mengen meines Heilserums auch zur Heilung solcher Eiterungen ausreichen würden; die Ergebnisse meiner dahin gerichteten Versuche entsprachen auch meinen Vermuthungen.

Herr P. in S. litt seit zwei Monaten an einer Periostitis des dritten Fingergliedes. Beim Druck floss aus der Fistel ein wenig Eiter mit

Knochenpartikeln. Die mikroskopische Untersuchung mit Löffler's Methylenblau ergab zahlreiche Staphylokokken, keine anderen Bakterien. Mit grosser Wahrscheinlichkeit hatte ich es in diesem Falle mit dem Aureus zu thun, denn die anderen Traubenkokken sind bekanntlich viel seltener und viel weniger virulent. (Der Staphylococcus albus wirkt pyogen nur ein Mal auf 8 oder 10; Staphylococcus cereus albus und flavus sind unschädlich.) Eine Aussaat auf Gelatine ergab in der That den Staphylococcus aureus in Reincultur.

Wenn ich den einfachen mikroskopischen Nachweis der Staphylokokken im Eiter als genügend betrachte, so geschieht das aus praktischen Gründen, denn nicht jeder Arzt ist im Stande, den Culturversuch anzustellen. Sind also bei der mikroskopischen Untersuchung Traubenkokken in überwiegender Zahl vorhanden, so kann man ohne Weiteres das Heilserum injiciren.

Nach dieser kleinen Abschweifung komme ich wieder zur Geschichte des Kranken zurück.

Der behandelnde Arzt wollte mit Recht den Knochen herausziehen, aber der ängstliche Patient konnte sich zum chirurgischen Eingriff nicht entschliessen. Ich machte ihm deswegen eine subcutane Injection von 10 ccm meines Staphylokokkenheilserums zwischen den Schulterblättern. Ausser einer leichten rasch wechselnden Röthung und Schwellung, etwas Fieber und Unwohlsein bemerkte Patient gar nichts. Drei Tage nachher kam er wieder zu mir, die Geschwulst hatte stark abgenommen, die Fistel gab bei kräftigem Druck nur wenig flüssigen, trüben Eiter und war nicht mehr schmerzhaft.

Es wurde eine zweite Einspritzung von 10 ccm gemacht, ohne dass Reaction erfolgte. Die Fistel schloss sich hierauf und liess eine narbige, bis zum Knochen gehende Einsenkung zurück. Die Heilung erfolgte in 6 Tagen.

Mehrere Panaritien mit Staphylokokkeninfection wurden in derselben Weise behandelt und ausnahmslos geheilt. Ferner habe ich in mehreren Fällen bei Kindern Impetigo mit einer einzigen Einspritzung von 5 ccm in sehr kurzer Zeit (5 Tagen) vollständig geheilt.

Auffallend war das Resultat bei Furunkeln; 10 ccm meines Heilserums reichten aus, um die Heilung in 4 bis 5 Tagen zu bewirken. Bei Pyämie habe ich keine Versuche machen können wegen Mangel an Material. Diese Beobachtungen wurden im Monat November und December letzten Jahres gemacht.

Neujahr wurde ich zu einem kräftigen, jungen Manne gerufen, der seit 3 Tagen über einen heftigen Schmerz in der Tibia klagte; der Knochen war in der Mitte geschwollen und sehr empfindlich. Hohes

Fieber, Nachtdelirium. Diagnose: Osteomyelitis. Ich machte sofort eine subcutane Einspritzung von 20 ccm im Rücken. Keine Besserung. 2 Tage nachher injicirte ich 25 ccm an zwei Stellen.

Dann fing das Fieber an abzunehmen, nachdem Patient die ganze Nacht geschwitzt hatte; die Geschwulst war nicht mehr so schmerzhaft und liess sich gut betasten. Am fünften Tage ging es erheblich besser, wenn auch noch Fieber vorhanden war (38·8°). Ich injicirte noch 20 ccm, den Rest meines Vorraths. Seitdem erholte sich der Kranke zusehends, so dass er am zehnten Tage das Bett verlassen und gehen konnte.

Die Einspritzungen hatten trotz der hohen Dosis keinen Nachtheil bewirkt. Zu erwähnen ist noch, dass mein Serum $^1/_2$ procentigen Carbolzusatz hatte. Zweimal beobachtete ich einen allgemeinen scharlachähnlichen Ausschlag nach grossen Dosen.

Da ich kein Heilserum mehr besass, und der von Osteomyelitis geheilte Kranke keine Blutentnahme machen lassen wollte, so benutzte ich ferner zur Gewinnung von Heilserum einen grossen Hund und 3 Ziegen. Hierbei war zu berücksichtigen, dass keimfreie, filtrirte Aureus-Bouilloncultur zwar begünstigend auf die Eiterung wirkt, aber nicht zur Immunisirung angewendet werden kann, weil man es hier nicht mit einer specifischen Giftbildung, wie es bei Diphtherie, Tetanus der Fall ist, zu thun hat. Das sterile Filtrat enthält allerdings pyogene Substanzen, doch kein specifisches Gift, keine Toxine; Giftfestigung ist also unmöglich.

Ich filtrirte die Aureus-Bouilloncultur und injicirte den Rückstand, d. h. die Stapylokokken rein unter die Haut des Hundes. Das Thier fieberte und wurde schwer krank, eine grosse Geschwulst verbreitete sich von der Impfstelle, ich musste sofort mittels JCl_3-Einspritzungen die Schwellung beschränken. Eine Hautnekrose stellte sich am dritten Tage ein, es floss reichlich eine schmutzig graugelbe Flüssigkeit aus, in welcher die Staphylokokken massenhaft vorhanden waren; am folgenden Tage ging es nicht besser, ich injicirte nochmals 30 ccm JCl_3 theils subcutan, theils intravenös, der Hund sah schlecht aus; viel Jod liess sich im Urin nachweisen. Am nächsten Morgen war er todt.

Bei den weiteren Thierversuchen fand ich folgende Empfänglichkeitsscala für die Staphylokokken: das Pferd, der Hund, der Mensch, das Rind, die Ziege, das Schaf, das Kaninchen, das Meerschweinchen, zuletzt die Maus. Zur Immunisirung wendete ich ferner die Behring'sche combinirte Methode an.

Die Aureus-Bouilloncultur wurde mit abnehmenden Dosen JCl_3 versetzt und alle 2 bis 3 Tage subcutan an der Brustseite eingespritzt, damit kam ich in 3 Wochen so weit, dass eine vollvirulente Cultur ohne Jodtrichloridzusatz vollkommen reactionslos vertragen wurde. Bei diesem

Experimente benutzte ich zwei Ziegen, und nie habe ich irgend bedenkliche Symptome bei diesen Thieren beobachtet; nur die Milchsecretion versiegte.

Ich injicirte zuletzt 20 bis 30 ccm Osteomyelitiseiter subcutan ohne Reaction, jedoch blieb derselbe lange an der Impfstelle reactionslos liegen. Nach 3 Wochen, ja selbst nach einem Monat, konnte ich denselben unverändert herauspumpen. Mikroskopisch waren aber beinahe alle Staphylokokken zerfallen. Bei einer dieser vorbehandelten Ziegen machte ich eine intravenöse Injection von ca. 15 ccm Osteomyelitis-Bouillonreincultur, dieselbe wurde sehr krank, bekam Eiterung in verschiedenen Gelenken, jedoch widerstand sie schliesslich der so gefährlichen Allgemeininfection. Es war mir unmöglich, bei der Ziege zu höheren Immunisirungsgraden zu gelangen.

Beim Hunde geht die Immunisirung viel langsamer vor sich, nur mit viel Vorsicht gelang es mir, ihm in 3 Monaten eine ziemlich starke Immunität zu verleihen, doch hätte ich nicht gewagt, die fünftägige Osteomyelitis-Bouillonreincultur intravenös einzuspritzen; dieses Thier ist wie das Pferd gegen Aureus so empfindlich, dass jeder Ueberschuss in den Dosen es tödten kann.

Bei der Ziege, die weniger empfänglich ist, kann man viel rascher und sicherer verfahren. Mit der Behring'schen Methode erzielt man höhere Immunisirungsgrade als mit meinem einfachen Eiterersatz durch JCl_3. Wie schon gesagt, besass mein zuerst angewendetes Serum einen Immunisirungswerth von 1:12500, jetzt besitzt das Ziegenheilserum einen Werth von 1:500000, denn 0·005 Staphylokokkenheilserum genügten, um die tödtliche Minimaldosis beim Kaninchen unschädlich zu machen.

Je empfänglicher die Versuchsthiere für eine Krankheit sind, desto schwieriger und zeitraubender ist es, sie gegen dieselbe immun zu machen. Aber je schwieriger das Thier zu immunisiren ist, um so grösser und fester ist auch der Immunitätsgrad.

Beim Pferd und auch beim Hund nimmt die Immunisirung gegen Aureus so viel Zeit in Anspruch, dass erst nach einem Jahre ihr Serum einen höheren Heilwerth erworben hat. Aus praktischen Gründen zog ich die Ziege für das Thierexperiment bei Staphylokokken allen anderen Thieren vor; wenn auch nicht sehr empfänglich, so ist sie leichter und bequemer zu behandeln, sie reagirt zwar nicht sehr stark, aber tödtliche Zufälle während der Immunisirungsperiode kommen fast nie vor, was bei anderen grossen Thierarten trotz aller Vorsicht so oft geschieht. Die Resultate, die ich mit diesem Staphylokokkenheilserum von Ziegen beim Menschen erzielte, entsprachen meinen Erwartungen fast in allen Fällen,

wo es sich um reine Staphylokokken handelte. Sehr weit vorgeschrittene Infectionen, meist Mischinfectionen liessen natürlich in Stich. Doch übte die Serumtherapie stets einen guten Einfluss aus auf Beschränkung der Entzündung, Verschwinden der Lymphangitis. Blieb die Behandlung resultatlos, so handelte es sich um eine Infection durch andere Bakterien, besonders Streptokokken. Was geschieht nun im Eiterherd, im Abscess, in den entzündlichen lymphatischen Gefässen, wenn man die Serumtherapie anwendet?

3 bis 4 Stunden nach der Injection beginnt das Verschwinden des so schmerzhaften Zuckens, die Haut lässt oberflächlich grosse Venen sehen, auch sieht sie nicht mehr so feuerroth, sondern bläulich aus, die Spannung und das Fieber nehmen ab; nach 10 bis 12 Stunden findet ein Austreten des Blutes in grosser flockiger Form im Eiterherd statt, der Eiter sieht nicht mehr gelb, sondern violett aus, so dass die Kranken glauben, sie seien vom Brand ergriffen. Nach 15 bis 20 Stunden ist der Eiterherd nicht mehr empfindlich und lässt sich gut betasten.

Die Lymphangitis verschwindet zuletzt, die locale Anschwellung zieht sich zurück, statt deren ist eine leichte Verhärtung nachzuweisen, der Eiter, von seinen entzündlichen virulenten Eigenschaften befreit, wird einfach resorbirt. Untersucht man den Inhalt der Eiterbeule im Stadium der venösen Hyperämie des Herdes, so findet man mikroskopisch nebst vielen rothen Blutkörperchen auch eine grosse Anzahl von polynucleären Leukocyten; die Traubenkokken sind zum Theil in den Leukocyten enthalten, aber sie liegen auch frei im Transsudat, einige sind im Zerfall begriffen. Culturell verflüssigten sie meistens die Gelatine nicht mehr, es wuchsen nur kümmerliche, oft farblose Colonieen des Staphylococcus. Experimentell an Hunden, Kaninchen untersucht, gelang es mir nicht, eine Infection damit hervorzurufen. Bei noch nicht eitrigen Geschwülsten kam es noch zur Eiterung; aber stets beobachtete ich die venöse Hyperämie und das Bluttransvasat, welches die erkrankten Gewebe in Blaugrün tingirt.

Dem Staphylokokkenheilserum kommt die Eigenschaft zu, die entzündlichen, im Körper durch diese Bakterien erzeugten Stoffwechselproducte unschädlich zu machen, auch hört die Reizung, die den letzteren eigen ist, auf. Das Fabriciren dieser Stoffwechselproducte geht Hand in Hand mit der Vermehrung der Staphylokokken. Aber dieser Stoff wird durch die Serumtherapie für den Körper unschädlich gemacht und es verschwindet damit die Reizung und die Anlockung der Leukocyten.

Keimfrei filtrirte Aureus-Bouilloncultur unter die Haut gespritzt, ruft Reizung, Anlockung der Leukocyten, Entzündung und Fieber hervor, dieselbe Injection wirkt auf die Eiterung so begünstigend, dass eine Auto-

infection stattfinden kann, es entsteht ein Eiterherd, oft mit verschiedenen Eitererregern; die Anwesenheit der Staphylokokken ist also selbst nicht immer unerlässlich. All' dies erklärt uns die Rolle, welche die Stoffwechselproducte in der Eiterungsfrage spielen. Bouchard in Frankreich glaubt, dass die Stoffwechselproducte der Staphylokokken auf die vasodilatatoren Centren lähmend wirken und dadurch die Phagocytose hemmen. Handelt es sich aber denn wirklich um eine Phagocytose bei der Heilung des Eiterprocesses?

Eine hoch immune Ziege (Heilwerth ihres Serums 1:500000) wurde subcutan an der linken Brustseite unter allen erforderlichen Vorsichtsmassregeln mit 10 ccm frischem, sehr virulenten Osteomyelitiseiter injicirt; der Impfstich wurde mit Jodtinctur betupft und dann mit Collodium bedeckt. Dieser künstliche Abscess blieb Monate lang, ohne irgend eine entzündliche Reaction zu zeigen; der Eiter, nach 3 Wochen mikroskopisch untersucht, enthielt einige entartete Leukocyten, die meisten Staphylokokken waren zerfallen, die anderen lagen frei, selten aber in den Leukocyten, dabei waren sie noch entwickelungsfähig, konnten aber die Gelatine, wie schon erwähnt, nicht mehr verflüssigen und hatten ihre Virulenz verloren. Nach dreiwöchigem Aufenthalt unter der Haut der Ziege war der Staphylococcus noch virulent für empfängliche Thiere; von da an begann die Virulenz allmählich abzunehmen. Wurde die Abscessgeschwulst zerdrückt, so liess sich auch dann keine entzündliche Reaction aufweisen; es entstand keine Phagocytose, keine Leukocytenanlockung, keine Eiterung, das staphylokokkenimmune Thier heilte ohne Phagocytose oder dergleichen.

Bei einer 60jährigen Frau entfernte ich mit dem Scalpell ein Atherom am Kopfe, vor der Operation bekam sie subcutan 10 ccm Staphylokokkenheilserum (1:500000). Der Tumor wurde durch Osteomyelitiseiter ersetzt, die Wunde gut zugenäht und ein steriler Gazestreif mit Collodium darauf gelegt; die Wunde heilte per primam; am achten Tage nahm ich die Nähte weg, es floss gar kein Eiter heraus; keine entzündliche Reaction. Die Fluctuation war in der Geschwulst sehr deutlich, die Betastung absolut schmerzlos. Die Patientin glaubte, ich habe nicht alles herausgeschnitten. Nach 14, 20 und 30 Tagen aspirirte ich aseptisch etwas Eiter, um denselben mikroskopisch, culturell und experimentell zu untersuchen; es ergaben sich die gleichen, schon bei der immunen Ziege erwähnten Merkmale. Nach sechs Wochen zerdrückte ich die Geschwulst, ohne dass Reaction eintrat. Es erfolgte die Heilung.

Was die Dauer der Immunität anbelangt, scheint sie nicht lange anzuhalten. Ein an Panaritium erkranktes und mit Heilserum geheiltes Mädchen stach sich zwei Monate nachher mit einem Dorn in die Hand; es entstand wieder eine Eiterung mit reinen Staphylokokken; 5 ccm Serum reichten

aus, um sie in drei Tagen vollständig zu heilen. Die Ziege fand ich schon nach 3 Monaten wieder empfänglich, alo zu einer Zeit, wo noch entwickelungsfähige, meistentheils aber abgestorbene und nicht virulente Keime im experimentellen Eiterherd enthalten sind. Solche nichtvirulente Staphylokokken können aber doch nach 3 Monaten zu ihrer früheren Virulenz zurückkehren, wenn man täglich grosse Mengen sterilen Aureus-Bouillonfiltrats injicirt, alsdann entsteht eine locale Reaction im Eiterherd, die Eiterung tritt ein, es sind wieder viele virulente, eitererregende, verflüssigende Staphylokokken nachzuweisen. Wenig empfängliche Thiere, z. B. die Maus, das Schaf, können mit Aureusbouillonfiltrat subcutan injicirt einer Staphylokokkeninfection zugänglich gemacht werden, sie erliegen dann einer rapiden Allgemeininfection.

Aus diesen Experimenten ziehe ich nachstehende Schlussfolgerungen:

1. Die Gewinnung von Heilserum gegen die Staphylokokkeninfection ist mir gelungen.

2. Die beste Methode zur Erlangung eines sehr wirksamen Staphylokokkenheilserums ist die Behring'sche combinirte Methode.

3. Aus praktischen und finanziellen Gründen eignet sich zu diesen Experimenten die Ziege am besten.

4. Bei diesen Immunisirungsversuchen spielt die Phagocytose keine Rolle.

5. Die Staphylokokkenheilserumtherapie wirkt, indem sie die Stoffwechselproducte reizlos und unschädlich macht.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber das Verhalten der Cholera-Erreger bei niedrigen Temperaturen.[1]

Von

Dr. **Weiss**, Marine-Oberstabsarzt II. Cl.,
commandirt zum Königl. Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.

Durch zahlreiche Untersuchungen, die man in den letzten Jahren über die Entstehung der Cholera angestellt hatte, war man auf ihren Zusammenhang mit dem Wasser aufmerksam geworden und hatte insbesondere gefunden, dass sehr oft ihre Verbreitung durch Flussläufe erfolgt. Bei der grossen Ausdehnung, die der Gebrauch von Eis heut zu Tage für die verschiedensten Zwecke genommen hat, drängte sich da sehr bald die Frage auf, ob vielleicht auch durch Eis, welches von verseuchten Gewässern herstammt, die Cholera übertragen werden kann. Mit der Lösung dieser Frage haben sich schon mehrere Bakteriologen beschäftigt.

So stellte gelegentlich des Ausbruchs der Cholera in Nietleben bei strenger Winterkälte im Januar 1893 Prof. Renk[2] Versuche darüber an, wie sich die Cholera-Erreger im Eise verhalten. Er benutzte zu seinen Untersuchungen theils keimfrei gemachtes, theils gewöhnliches Saalewasser. Bei dem ersten Versuche wurde 1·5 Liter keimfreies Saalewasser mit 3 ccm einer Reincultur von Choleravibrionen in Peptonlösung versetzt. Nach 39 Stunden, in denen der betreffende Kolben im Freien bei einer Temperatur bis zu — 9·5° C. gehalten war, konnten keine lebenden Vibrionen mehr nachgewiesen werden. Bei diesem Versuch war das Tageslicht nicht ausgeschlossen, dagegen bei den folgenden vier. In dem zweiten mischte

---

[1] Eingegangen am 15. September 1894.

[2] Renk, Ueber das Verhalten der Cholerabacillen im Eise. *Fortschritte der Medicin.* 1893. Nr. 10. S. 396.

man 3 Liter keimfreies Saalewasser mit 10 ccm Cholera-Pepton-Cultur, vertheilte sie in Weinflaschen und brachte sie in eine Kältemischung. An jedem Tage wurde eine Flasche herausgenommen und untersucht. Das Ergebniss war, dass nach 3×24 Stunden alle Cholerakeime zu Grunde gegangen waren. Bei einem dritten, nicht zu Ende geführten Versuch war nach 24 Stunden die Anzahl der Keime, die geschmolzenem und dann keimfrei gemachtem Saaleeis zugesetzt waren, von 1 550 000 auf 12 — 14 000 im Cubikcentimeter herabgegangen. Die Temperatur hatte hierbei Anfangs — 7°, 2 Stunden später — 2° betragen und war dann allmählich bis auf — 0·5° C. heraufgegangen. Drei Tage nach der Einsaat liessen sich durch Plattenverfahren keine Keime mehr nachweisen; wohl aber ergaben Einsaaten in Peptonlösungen noch Cholera-Roth. Im vierten Versuch mit keimfrei gemachtem Saalewasser und einer so grossen Einsaat von Vibrionen, dass die Zählung misslang, war die Keimzahl nach 2×24 Stunden bis auf 24 000 heruntergegangen. Nach 4×24 Stunden liessen sich in keiner der noch vorhandenen 12 Proben Cholerakeime mehr nachweisen. Die Temperatur war dabei nur wenig unter 0° gehalten worden.

Bei der fünften Versuchsreihe wurde frisch geschöpftes Saalewasser mit grossen Mengen Choleravibrionen versetzt, auf $^1/_2$-Literflaschen vertheilt und in eine Kältemischung gebracht. An jedem folgenden Tag thaute man eine Flasche auf, untersuchte sie und brachte sie wieder in die Kältemischung, um sie an jedem folgenden Tage von Neuem zu untersuchen. Die Temperatur betrug dabei — 1 bis 2°. Nach 5 Tagen ununterbrochener Frostwirkung waren alle Cholerakeime getödtet. Die Abtödtung trat etwas später ein (nach 6 bis 7 Tagen), wenn die Frostwirkung unterbrochen wurde.

Renk glaubt, aus diesen Versuchen mit Sicherheit annehmen zu dürfen, dass im Eis, welches älter als 8 Tage ist, entwickelungsfähige Cholerakeime nicht mehr vorhanden sind.

Zu derselben Zeit wie Renk arbeitete Uffelmann[1] in Rostock über den gleichen Gegenstand. Er stellte im Ganzen sieben Versuche an. Dabei verwandte er theils keimfrei gemachtes Wasser, dem ziemlich viel frische Choleracultur in Reagensröhren zugesetzt war, theils Cholera-Bouillonculturen, theils Aufschwemmungen von Cholerabacillen in Gartenerde und setzte sie theils in Reagensröhren, theils in Porzellanschalen der Winterkälte aus, welche bis zu — 24·8° C. herabging. Seine Ergebnisse fasst er folgendermassen zusammen:

[1] Uffelmann, Weitere Beiträge zur Biologie des Cholerabacillus. Einfluss der Winterkälte auf seine Lebensfähigkeit. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 7. S. 158.

1. Die Cholerabacillen besitzen gegen Kälte eine erhebliche Widerstandsfähigkeit.

2. Sie ertragen sicher eine Temperatur von — 24·8° C., auch in dem der Luft frei ausgesetzten Eise und in Gartenerde.

3. Sie erliegen der Kälte erst nach einer gewissen Zeit, deren Dauer von der Stärke der Kälte abhängig zu sein scheint.

4. Ein wesentlicher Unterschied in diesem Verhalten scheint zwischen Cholerakeimen ganz frischer und älterer Culturen nicht zu bestehen.

In allen Versuchen waren die Vibrionen spätestens nach fünf Tagen abgestorben.

Ferner berichtet Abel[1] über Versuche, die man im Winter 1892/93 im hygienischen Institut zu Greifswald anstellte. Dabei wurden Choleraculturen in Peptonwasser bei Temperaturen bis zu — 20° zum Gefrieren gebracht, und man fand, dass die Cholerakeime schon nach drei Tagen vernichtet sein konnten und sicher nach 8 Tagen zu Grunde gegangen waren.

Die genannten drei Forscher sind zu dem übereinstimmenden Ergebniss gekommen, dass die Cholerakeime im Eise in spätestens 8 Tagen abgetödtet sind. Ihren Arbeiten gegenüber fällt eine andere von Wnukow[2] kaum in's Gewicht. Wnukow hatte mit Gelatineculturen Versuche angestellt, welche er 4 Tage nach ihrer Anlegung niedrigen Temperaturen aussetzte. Dabei war er zu dem von den oben angeführten drei Arbeiten abweichenden Schluss gekommen, dass solche Culturen niedrige Temperaturen „ziemlich lange" ertragen können — wie lange, ist in dem mir allein zugänglichen kurzen Auszug nicht angegeben —, ohne nach dem Aufthauen zu weiterem Wachsthum unfähig zu werden. Wiederholtes Gefrieren schien auf die Lebensfähigkeit der Vibrionen keine Wirkung auszuüben; vielmehr waren sie im Stande, Temperaturen bis zu — 32·5° C. auszuhalten, ohne nach dem Aufthauen ihre Wachsthumsfähigkeit eingebüsst zu haben.

Ein ganz ausserordentlich grosses Widerstandsvermögen der Choleraerreger gegenüber der Einwirkung grosser Kältegrade hatte Dr. Schruff[3] gefunden. Im September 1893 war von ihm etwas von dem Stuhlgang einer Frau, welche im Erft-Canal bei Neuss an Cholera gestorben war,

---

[1] *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* 1893. Bd. XIV. S. 184.

[2] Wnukow, Ueber die Wirkung der niederen Temperatur auf Choleravibrionen. *Wratsch.* 1893. Nr. 8. Auszug im *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* 1893. Bd. XIV. S. 770.

[3] Sanitätsrath Dr. Schruff, Kreisphysikus für den Kreis Neuss. *Zum Sanitätsbericht über den Kreis Neuss für 1893.* Die Veröffentlichung dieses Berichtes ist mir seitens des Hrn. Verfassers freundlichst gestattet worden.

in Bouillon geimpft und dann in den Röhrchen längere Zeit, nur mit einem Wattepfropf verschlossen, bei Seite gestellt worden. Am 20. December desselben Jahres liessen sich dann durch Plattenculturen lebende Cholera-Erreger in ihnen nachweisen. Anfang Januar 1894 trat grosse Kälte ein. Das Quecksilber sank in der Zeit vom 3. bis 5. Januar in Neuss auf — 12·5° C. In dem abseits gelegenen, nicht geheizten Arbeitszimmer ging in diesen Tagen die Temperatur so weit herunter, dass die Bouillonröhrchen längere Zeit vollständige Eisklümpchen enthielten und neben dem Eisklumpen keine Flüssigkeit mehr beobachtet werden konnte. Gegen Ende Januar wurde, als das Eis wieder geschmolzen war und die Gläschen einige Tage im warmen Zimmer gestanden hatten, wiederum nachgesehen, ob noch lebende Vibrionen vorhanden seien. Trotz aller Vorsichtsmassregeln kam auf den Gelatineplatten keine Colonie zur Entwickelung, und es wurde deswegen angenommen, dass sämmtliche Keime in der Bouillon durch den Frost abgetödtet seien.

Die Röhrchen blieben nun bis gegen Mitte Mai 1894 im Zimmer stehen. Zu dieser Zeit wurden sie wieder untersucht, und man fand gegen alles Erwarten sowohl im hängenden Tropfen vielfach gekrümmte Vibrionen mit sehr schneller Eigenbewegung, wie auch in den darauf angelegten Plattenculturen ganz regelrecht entwickelte Choleracolonieen.

Dr. Schruff schliesst daraus, dass Frost selbst bei mehrtägigem vollständigem Gefrieren des Wassers die Choleravibrionen nicht abtödtet.

Die letzteren Angaben waren die Veranlassung, dass im Königlichen Institut für Infectionskrankheiten in Berlin weitere Untersuchungen angestellt wurden. Dieselben haben Folgendes ergeben:

Versuch I.

Am 13. Juli 1894 wurden 36 Reagensröhrchen, gefüllt mit keimfreier Bouillon, zunächst mit drei grossen Oesen eines ganz dünnflüssigen Stuhles versetzt. Jedem Röhrchen wurden dann zwei mittelgrosse Oesen einer frischen Cholerabouilloncultur beigefügt. Bis zum 14. Juli hatten sich die Cholerakeime in den 36 Röhrchen im Brütschrank reichlich entwickelt, wie durch Gelatineplattenculturen festgestellt wurde.

Die 36 Röhrchen kamen nun am 14. Juli, zu je 12 in Wassergläser gestellt, in einem Glascylinder in eine Kältemischung (klein zerschlagenes Eis und Kochsalz) und dann in einen Eisschrank. In der Mischung ging das Thermometer bis auf — 23° C. herab, während in dem Eisschrank die Temperatur zwischen + 6° und + 10.5° C. wechselte. Vom 19. Juli ab wurde der Cylinder nicht mehr in den Eisschrank, sondern in eine Kiste mit Sägespänen gesetzt. Beim täglichen Erneuern der Kältemischung zeigte es sich, dass dieselbe auf die Röhrchen stets stark eingewirkt hatte, wie theils das Minimum-Thermometer, theils das Zerfrieren einzelner Röhrchen erkennen

liess. Jedoch war an den meisten Tagen das Eis in den Röhrchen wieder geschmolzen, weil die Temperatur allmählich bis auf + 5 bis + 6·5° C. stieg. Nur in der Zeit vom 20. bis 24. Juli und am 3. und 4. August waren sie entweder ganz oder theilweise noch gefroren, als die Mischung erneuert wurde.

Täglich wurde ein Röhrchen herausgenommen, von seinem Inhalt ungefähr 3 bis 4 ccm in Peptonwasser gegossen und der Rest in einem dunkeln Schrank des Arbeitszimmers aufgehoben. Mit Hülfe des Pepton-, sowie des Gelatine- und Agarplatten-Verfahrens wurde es dann versucht, die Choleravibrionen lebend nachzuweisen. Dies gelang in den ersten Tagen ganz leicht. Allmählich wurde es aber immer schwieriger. Es musste schliesslich 3 bis 4 mal mit Pepton angereichert werden, um die wenigen noch lebenden Keime zu entdecken. Am 4. August gelang es zum letzten Male. Dies Röhrchen hatte also 21 Tage in der Kältemischung gestanden und war darin bis auf die oben angegebenen sieben Tage, an denen es gefroren blieb, innerhalb 24 Stunden stets gefroren und wieder aufgethaut. Nach dem 4. August gelang es trotz aller Mühen nicht mehr, lebende Vibrionen nachzuweisen.

Versuch II.

Zugleich mit den Bouillonröhrchen wurden am 13. Juli 1894 36 Reagensröhrchen mit ungefähr 25 ccm gewöhnlichen Spreewassers gefüllt, welches 150 m unterhalb der Kronprinzenbrücke in Berlin entnommen war, und mittels einer Pipette zu jedem zwei Tropfen einer frischen Cholerabouillonkultur gesetzt, welche von derselben Herkunft wie bei Versuch I war. Nachdem sich bis zum folgenden Tage in den Röhrchen die Keime im Brütschrank reichlich entwickelt hatten, wurden sie demselben Verfahren wie bei Versuch I ausgesetzt. Gleich am ersten Tage zerfroren 10 Röhrchen und an den folgenden noch eine beträchtliche Zahl, weil sie senkrecht stehend gehalten wurden und nicht, wie bei den Versuchen Uffelmann's, in schräger Lage. Täglich wurde ein Röhrchen aus der Kältemischung herausgenommen und untersucht, gerade wie bei Versuch I. Wenn die Röhrchen aus der Mischung herauskamen, sahen sie fast klar aus, trübten sich aber später beim Stehen in Zimmertemperatur. Der Nachweis der lebenden Cholerakeime war in diesem Versuch mühsamer als beim vorhergehenden, weil das Wasser schon an sich Kommaformen enthielt, die aber weder auf Gelatine charakteristisch wuchsen, noch auf Schwefelsäurezusatz die Roth-Reaction ergaben. Bereits die ersten Tage der Kälteeinwirkung hatten die Cholerakeime schwer geschädigt, und vom 19. Juli ab, also bereits nach 5 Tagen Aufenthalt in der Kältemischung, waren sie sämmtlich abgetödtet. Die Untersuchungen wurden noch 14 Tage lang fortgesetzt. Die Vibrionen jedoch, die dann noch gefunden wurden, hatten mit Cholera nichts zu thun.

Versuch III.

Am 23. Juli 1894 wurden 12 Erlenmeyer'sche Kölbchen mit 25 ccm desselben, nicht keimfrei gemachten Spreewassers wie bei Versuch II gefüllt und auf alle 12 zwei frisch angelegte Cholerabouillonkulturen derselben Herkunft wie bei den vorhergehenden Versuchen vertheilt. Es kamen hier-

bei auf jeden Kolben ungefähr 4 ccm der Bouillon. Bis zum nächsten Tage wurden sie in den Brütschrank gestellt und dann in ihnen die Vibrionen reich entwickelt gefunden. Vom 24. Juli ab wurden sie der Kältemischung ausgesetzt in der gleichen Weise und mit demselben Erfolg hinsichtlich des Gefrierens wie bei den früheren Versuchen. Am 28. Juli war ein Kolben zerfroren. Von den anderen wurde bei der jedesmaligen täglichen Erneuerung der Kältemischung in einigen zuweilen noch Eis gefunden, an den meisten Tagen dagegen, besondes vom 31. Juli ab, nicht. Die Untersuchung wurde durch Zugiessen von einem Theil des Wassers zu Peptonwasser genau so angestellt, wie bei den früheren Versuchen, und ebenso täglich ein Kolben aus der Kältemischung herausgenommen und im Arbeitszimmer dunkel aufbewahrt. Hierbei wurden die Choleravibrionen zum letzten Male lebend gefunden in dem Kolben, der am 31. Juli aus der Kältemischung herausgenommen war, also im Verlauf von 8 Tagen 7 mal gefroren und wieder aufgethaut war.

Versuch IV.

Am 12. August wurde das Reagensbouillonröhrchen des Versuchs I von Neuem untersucht, das als erstes keine lebenden Vibrionen mehr gezeigt hatte. Es war nach 22 maligem Gefrieren und Wiederaufthauen am 5. Aug. aus der Kältemischung herausgenommen und seitdem, also seit 7 Tagen, in einem dunkeln Schrank des Arbeitszimmers bei einer durchschnittlichen Temperatur von + 22 bis + 25° C. aufgehoben worden. Dasselbe Röhrchen wurde nochmals am 21. August, nachdem es also 16 Tage in dem Schrank gestanden hatte, geprüft. Trotz genauester Untersuchung konnten aber bei beiden Prüfungen keine lebenden Choleravibrionen gefunden werden, ebenso wenig auch in den Röhrchen, die noch längere Zeit, als das oben angegebene, in der Kältemischung gestanden hatten.

In derselben Weise wurden vom 13. August an die Röhrchen des Versuchs II geprüft, die vom 19. Juli ab keine Choleravibrionen mehr enthalten hatten. Diese Röhrchen standen also seit 25 und weniger Tagen im Arbeitszimmer. Sie liessen bei der Untersuchung zwar Vibrionen sichtbar werden. Da dieselben aber weder Roth bildeten, noch auch auf Gelatine irgendwie charakteristisch wuchsen, so konnten sie mit Cholera in keinem Zusammenhang stehen.

Von den Kolben der Versuchsreihe III enthielt derjenige, der am 31. Juli als der letzte die Cholerakeime lebend gezeigt hatte, dieselben auch am 10. August noch lebend; in den später aus der Kältemischung herausgenommenen Kolben konnten sie dagegen auch nach dieser Zeit nicht mehr nachgewiesen werden.

Versuch V.

Der Inhalt einer Dünndarmschlinge, welche von einem 21jährigen, am 10. August 1894 bei Nakel an Cholera erkrankten und am 11. August gestorbenen Manne herrührte, wird auf drei keimfrei gemachte Reagensröhren ohne weiteren Zusatz vertheilt, so dass in jede etwa 8 ccm kommen. Die Darmschlingen waren am 12. August in Berlin angekommen und bis zum 13. in einem Eisschrank aufbewahrt worden. Als ihr Inhalt am 13. August

in die drei Reagensröhren vertheilt wurde, enthielt er reichlich lebende Cholerakeime und reagirte schwach alkalisch. Die Reagensröhren wurden dann vom 13. August ab ebenso wie bei den früheren Versuchen in eine Kältemischung gestellt. Sie froren darin völlig aus, thauten aber bis zur jedesmaligen Erneuerung der Mischung am folgenden Tage wieder auf. Täglich wurde dann die Untersuchung mit Hülfe von Peptonwasser und Gelatineplatten vorgenommen, die Röhrchen darauf aber alle drei wieder der Kältemischung ausgesetzt. Hierbei zeigte sich deren Einwirkung schon sehr bald; am 14., also nach eintägiger Frosteinwirkung, waren noch reichlich lebende Vibrionen zu finden, aber bereits vom folgenden Tage ab, nachdem die Kälte also zweimal eingewirkt hatte, nicht mehr, obgleich die Schleimflocken auf das Feinste im Pepton vertheilt worden waren. Noch am 18. August war die Reaction der Röhrchen neutral gewesen.

Derselbe Versuch wurde vom 20. August ab mit dem Darminhalt eines 7jährigen, nach vierstündiger Krankheit Tags zuvor an Cholera gestorbenen Knaben angestellt. Der Darm enthielt eine weissliche, gallertig-schleimige, schwach alkalisch reagirende Masse mit unzähligen Cholerakeimen, wie durch Deckglaspräparate festgestellt wurde. In jedes Röhrchen kamen diesmal ungefähr 5 bis 6 ccm des Darminhaltes ohne weiteren Zusatz. Nach zweimaligem Gefrieren und Wiederaufthauen lebten die Vibrionen noch; nach dreimaligem waren sie indessen am 23. August abgestorben. Am 24. war die Reaction des an diesem Tage ohne Erfolg untersuchten Röhrchens amphoter, am 26. die eines anderen alkalisch.

Versuch VI.

Zugleich mit Versuch V wurden am 13. August zehn mit gewöhnlichem Spreewasser gefüllte Reagensröhren, denen einige Schleimflocken derselben Herkunft wie beim vorhergehenden Versuch beigefügt waren, der Kältemischung ausgesetzt. Diese Röhrchen waren nicht erst für einen Tag in den Brütschrank gesetzt gewesen, wie bei Versuch II und III. Am folgenden Tage hatte der Frost drei Röhrchen gesprengt. Ein viertes zeigte bei der Untersuchung, zu welcher Schleimflocken herausgefischt und in Peptonwasser verrieben wurden, deutlich lebende Cholerakeime. Am 15. August waren die sämmtlichen anderen Röhrchen zerfroren. Von zweien, welche nur Sprünge hatten, wurde der ganze Inhalt in Peptonwasser vertheilt und auch weiterhin untersucht, aber ohne dass Cholerakeime gefunden werden konnten. Da diese beiden Röhrchen leckten, so ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass die Salzlösung, die durch das Schmelzen der Kältemischung entstanden war, schädigend auf die Vibrionen eingewirkt hatte.

In den hier angestellten Versuchen sind die Cholerakeime unter anderen Bedingungen der Kälteeinwirkung unterworfen worden, als bei den Versuchen der oben Genannten. Es ist aber anzunehmen, dass sich mehrmaligem Gefrieren und Wiederaufthauen gegenüber die Kleinwesen nicht anders verhalten, als bei einer dauernden Einwirkung einer Temperatur unter 0°.

Die Versuche haben die Angaben früherer Forscher bestätigt, soweit sie sich auf das Wasser beziehen. Es hat sich aber herausgestellt, dass

sich die Cholerakeime der Kälteeinwirkung gegenüber unter besonderen Umständen wesentlich anders verhalten, nämlich dann, wenn sie sich in ihnen zusagenden Nährlösungen befinden. So haben sie sich in Bouillon 21 Tage lebensfähig erhalten und in Wasser, dem eine beträchtliche Menge Bouillon zugesetzt war (Versuch III), 3 Tage länger als in solchem mit nur zwei Tropfen Bouillon (Versuch II). In reinem Stuhl gehen sie dagegen in der Kälte noch schneller zu Grunde als in Wasser. Daraus ist zu folgern, dass unter gewöhnlichen Verhältnissen die mit dem Stuhl Cholerakranker in öffentliche Flussläufe gelangten Vibrionen in der Kälte in wenigen Tagen absterben.

Die Beobachtung Dr. Schruff's, dass die Cholerakeime in ihnen zusagenden Nährlösungen wieder aufleben können, wenn sie durch Frost abgetödtet erscheinen, habe ich nicht bestätigen können. Ich habe zwar die Röhrchen nach der Herausnahme aus der Kältemischung nicht mehrere Monate in Zimmertemperatur stehen lassen können, sondern sie bereits nach 7 und 16 Tagen von Neuem untersucht — ohne Erfolg. Aber die Angabe Dr. Schruff's widerspricht auch dem, was wir bisher über lebende Wesen nach dieser Richtung hin wissen. Wenn Thiere, wie Fische, Schlangen und andere, oder auch Pflanzen eingefroren waren, so sind sie nach dem Aufthauen sofort wieder ganz lebensfähig und lebendig, brauchen also nicht erst längere Zeit, um sich wieder zu erholen, vorausgesetzt, dass sie zu denjenigen Arten gehören, welche das Einfrieren überhaupt vertragen. Sie waren demnach in dem Eise nicht abgetödtet, sondern die niedrige Temperatur hatte ihre Lebensäusserungen auf ein äusserst geringes, kaum wahrnehmbares Maass herabgesetzt. Von den Kleinwesen etwas Anderes anzunehmen, haben wir bisher keine Veranlassung.

Wir können das Ergebniss dieser Arbeit dahin zusammenfassen, dass eine Uebertragung der Cholera durch Eis nicht anzunehmen ist, was auch mit der Erfahrung vollkommen übereinstimmt, dass eine solche Uebertragung durch Eis bisher nicht beobachtet worden ist.

Zur Diagnose der Diphtherie.[1]

Von

Bezirksarzt Dr. **W. Hesse**
in Dresden-Strehlen.

Wenn sich die Hoffnungen, die wir auf die Wirkung des Diphtherieheilserums zu setzen allem Anscheine nach berechtigt sind, erfüllen, erwächst dem Staate die Verpflichtung, dafür zu sorgen, dass die Wohlthaten der Behring'schen Entdeckung auch allen Unbemittelten zu gute kommen.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass der Staat seiner Pflicht genügen wird, und dass ihn seine Organe, insbesondere die Medicinalbeamten, dabei nach Kräften unterstützen werden.

Hinsichtlich des Bezuges des Heilserums sind die Wege einstweilen vorgezeichnet. Man wird Depots in den Apotheken anlegen, aus denen das Mittel, wie alle anderen Heilmittel, zu verschreiben und zu entnehmen ist; die Aerzte werden es nach Bedarf anwenden, und der Armenverband wird nach Umständen die Kosten zu tragen haben. Tröstlich ist hierbei, dass — abgesehen von allen Vortheilen, die das Mittel sonst und vor anderen hat — die Kurkosten trotz des verhältnissmässig hohen Preises des Serums geringer sein werden als zuvor.

Die Frage, in welchen Fällen das Serum in praxi zu verwenden ist, lässt sich vorläufig nicht bestimmt beantworten. In Hospitälern wird man vermuthlich zunächst jeden diphtherieverdächtigen Fall mit Serum behandeln; in der freien Praxis trägt jeder Arzt die Verantwortung für sein Thun und Lassen; oft genug wird er vom Publikum zur Injection gedrängt werden.

Man könnte daran denken, die Entscheidung von dem Ergebniss der bakteriologischen Untersuchung abhängen zu lassen. Dies dürfte jedoch

[1] Eingegangen am 10. October 1894.

nur in den Fällen angängig sein, in denen die bakteriologische Diagnose schnell gestellt werden kann und keine Gefahr im Verzuge ist.

Was aber unter allen Umständen nothwendig erscheint, ist die Beantwortung der Frage, ob in den Fällen, in denen das Serum angewandt wurde, Diphtherie vorgelegen hat oder nicht. Die Beantwortung dieser Frage bietet zur Zeit noch einige Schwierigkeiten. Man könnte, ähnlich wie dies z. B. in New-York bereits geschieht, den Aerzten, die nicht in der Lage sind, die bakteriologische Diagnose selbst zu stellen, mit Löffler'schem Serum beschickte Reagiergläser zugängig machen mit der Veranlassung, die Nährböden gegebenen Falles mit dem Mundschleim des Kranken zu bestreichen, die Platinnadel durch Glühen zu desinficiren und die Gläser auf schnellstem Wege an eine Centralstelle zu senden, welche die weitere Untersuchung besorgt und den Absender ebenfalls auf schnellstem Wege vom Ergebniss benachrichtigt. Dieses Verfahren ist namentlich um deswillen mangelhaft, weil einigermassen lange aufbewahrtes Serum eintrocknet oder durch Schimmelpilze verunreinigt wird.

Dem wäre zwar dadurch zu begegnen, dass man die Gläser mit entfetteter Watte versieht, die Watte in ihrem oberen Theile mit concentrirter Kochsalzlösung tränkt und die Gläser mit Korken verschliesst; es bleiben aber trotzdem erhebliche Unbequemlichkeiten für den Arzt und Unzuträglichkeiten, namentlich das Ueberfliessen von Condenswasser über den Nährboden beim Transport, die es wünschenswerth erscheinen lassen, einen anderen, geeigneteren Weg einzuschlagen. Ich glaube, dass die von mir ausgebildete, und in meinem Bezirke mit bestem Erfolge eingeführte Methode allen Anforderungen entspricht: Die Aerzte erhalten beliebige Mengen eines kleinen sterilisirten Apparates, der aus einem starkwandigen Reagierglase mit einem durch einen Wattebausch festgehaltenen Glasstabe besteht. Bei dem Kranken zieht der Arzt den Glasstab mit der Watte aus dem Glase, betupft mit dem unteren abgerundeten Ende die kranke Stelle und bringt den Glasstab wieder an seinen Platz. (Es genügt auch, irgend eine feuchte Stelle der erkrankten oder erkrankt gewesenen Mund- oder Nasenhöhle zu betupfen, ein Umstand, der namentlich im Verkehr mit widerspenstigen Kindern Beachtung verdient.) Nun wird das Glas bezeichnet, in eine Holzhülse gesteckt und in Couvert an die Untersuchungsstelle gesandt. Hier wird das untere Ende des Glasstabes, auf dem der entnommene Schleim angetrocknet ist, auf Löffler'schem Serum hin- und hergestrichen und letzteres genau so behandelt, wie bei directer Uebertragung.

Es empfiehlt sich nach meinen Erfahrungen, den Glasstab nach dem Abstreichen nochmals in das Reagirglas zu bringen, dort einige Minuten liegen zu lassen und dann das Abstreichen auf dem Nährboden zu wieder-

holen. Seitdem ich in dieser Weise verfahre, habe ich keinen Misserfolg zu verzeichnen gehabt, vielmehr bei vorhandener Diphtherie stets Diphtheriecolonieen auf dem Serum entstehen sehen, mochte die Untersuchung Stunden oder Tage nach der Entnahme des Untersuchungsmateriales erfolgen. In einem Falle gelang die Uebertragung noch nach vollen acht Tagen, und nach dem, was über die Lebenszähigkeit des Diphtheriebacillus bekannt ist, steht zu erwarten, dass sie auch noch nach Ablauf einer bei weitem längeren Zeit gelingen wird.

Da in Sachsen die Diphtherie zu den anzeigepflichtigen Krankheiten gehört, die Anzeigen direct an den Bezirksarzt gelangen, und Diphtherie eine häufige Krankheit ist, war ich in der Lage, in den letzten Monaten ca. 100 Diphtheriekranke zu untersuchen.

In nahezu sämmtlichen der untersuchten angezeigten Fälle handelte es sich um echte Diphtherie, und selbst in den spätesten Krankheitsstadien gelang der Nachweis durch die Cultur meist ohne besondere Mühe binnen 8 bis 24 Stunden nach der Uebertragung des Mundschleims auf den Nährboden.

Alle meine Versuche, das Löffler'sche Serum durch einen anderen, leichter zu gewinnenden Nährboden zu ersetzen, sind fehlgeschlagen. Nach meinen Erfahrungen leistet das Löffler'sche Serum auch dann noch ausgezeichnete Dienste, wenn es durch Eiweissgerinnung getrübt ist. Wenn man auf die Durchsichtigkeit des Nährbodens verzichtet, giebt es ein Verfahren, durch welches nicht steriles Serum binnen 2 Stunden sterilisirt und als ein weisser compacter Nährboden mit glatter Oberfläche gewonnen werden kann, auf dem die zur Entwickelung kommenden Culturen gut gesehen und Diphtheriecolonieen recht wohl erkannt werden können: Man lässt das ohne besondere Vorsicht behandelte Serum in Reagirgläsern zunächst schräg erstarren, indem man das im Mantel des Erstarrungsapparates befindliche Wasser auf 100° C. erhitzt, und sterilisirt dann $1^1/_2$ Stunden im Dampfstrom.

Fractionirte Sterilisirung von Serum nehme ich im Wasserbade vor: Es wird ein etwa 10 Liter fassender Kochtopf zu zwei Drittheilen mit Wasser gefüllt, das Wasser auf 60° C. erwärmt, und in dasselbe ein gefächerter Drahtkorb mit den zu sterilisirenden Objecten eingestellt oder eingehängt. Durch eine untergestellte Gasflamme lässt sich die Temperatur des Wassers bei einiger Aufmerksamkeit constant zwischen 58 und 60° C. erhalten. Nach einstündigem Verweilen wird der Drahtkorb aus dem Wasser entfernt. Die ganze Vornahme wird in den folgenden fünf Tagen wiederholt.

Ein solcher Kochtopf mit Drahteinsatz kann, wenn er gut gegen Wärmeverlust durch Strahlung geschützt ist, recht wohl als Brütofen be-

nutzt werden, da eine ganz klein leuchtende Gasflamme genügt, den Inhalt desselben dauernd auf Brütwärme zu erhalten. Diese Einzelheiten gebe ich ausdrücklich, um zu zeigen, dass mit ganz einfachen Mitteln und ohne kostspielige Apparate jeder Arzt im Stande ist, die Diphtheriediagnose in seiner Wohnung selbst zu stellen.

Neuerdings habe ich in kleinen Petri'schen Schalen fractionirt sterilisirtes Serum erstarren lassen und die Schalen nach Impfung mit Mundschleim von Diphtheriekranken umgekehrt (mit dem Nährboden nach oben) in den Brütschrank gestellt. In einem derartigen Falle liessen sich bereits nach 3 Stunden mit schwacher Vergrösserung Colonieen des Diphtheriebacillus deutlich erkennen. Dieselben erschienen als hellbraune, schraffirte, unregelmässig begrenzte Schollen von solcher Grösse, dass ihnen ohne Mühe mit der Platinnadel Material zur mikroskopischen Untersuchung entnommen werden konnte.

Zur Färbung der Bacillen benutze ich ausschliesslich Fuchsinlösung mit dem Erfolge, dass die offenbar in dem Aufbau der Bacillen begründeten Farbunterschiede ausgezeichnet hervortreten. Es scheint mir für ältere Diphtheriebacillen geradezu charakteristisch zu sein, dass sie zum Theil, manchmal nahezu insgesammt, regelmässig quergestreift erscheinen, indem rothe Scheiben mit ungefärbten oder wenig gefärbten ganz regelmässig abwechseln. In einzelnen Fällen habe ich je 20 bis 30 rothe und farblose Scheiben in einem Schlauche gezählt. Derartige Bacillen haben einige Aehnlichkeit mit quergestreiftem Muskel. In den ersten Stunden der Züchtung auf Löffler's Serum habe ich die Bacillen öfters gekrümmt und gleichmässig rotgefärbt, höchstens in der Mitte wie mit einem scharfen Messer quer durchschnitten gefunden. Aus Deckglaspräparaten von Kranken lässt sich nach meinen Erfahrungen die Diagnose „Diphtherie" nur in seltenen Fällen mit Sicherheit stellen.

Der Bacillenschlauch ist ein äusserst widerstandsfähiges Gebilde; man findet ihn noch nach vielen Monaten in längst abgestorbenen Culturen.

Um den Polymorphismus der Diphtheriebacillen zu studiren, giebt es meines Wissens nichts besseres als Eiweissculturen: Man kocht zu diesem Zwecke Hühnereier in der Schale, schneidet das Eiweiss in Stücke und sterilisirt letztere in Reagirgläsern.

Zahlreiche Culturversuche in Löffler's Serum, Glycerin-Agar Agar und Koch's Bouillon haben mich darüber belehrt, dass der Diphtheriebacillus zu den obligaten Aëroben gehört. Er wächst bei Sauerstoffzufuhr vortrefflich und verhält sich dabei hinsichtlich der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe ähnlich wie der Cholerabacillus und andere Aëroben. Andere Gase als Kohlensäure giebt er in erheblichen Mengen sicher nicht ab. In Wasserstoffatmosphäre vermehrt er sich nicht.

Als Beweis der Widerstandsfähigkeit des Bacillus führe ich folgendes Beispiel an: Am 28. December 1893 inficirte ich sterilisirte Milch in einem Culturglase mit Diphtheriebacillen. Da ich nach einigen Tagen mittels der Hempel'schen Burette keine Veränderung in dem Gasgehalte des Glases bemerkte, auch in einer ausgegossenen Platte keine Colonieen erhielt, nahm ich an, dass die Milch keine lebensfähigen Bacillen enthalte, und stellte sie bei Seite. Am 3. März d. J. inficirte ich dieselbe Milch mit Cholerabacillen. Die Cultur nahm ihren gewöhnlichen Verlauf: Die Cholerabacillen vermehrten sich und athmeten in typischer Weise, und am 10. März war die Milch geronnen. Nachdem der Process vollständig abgelaufen war, und auf den ausgegossenen Platten keine Choleracolonieen mehr auftraten, wurde bemerkt, dass die Platten von andersartigen, kleinen Colonieen durchsetzt waren. Diese Colonieen erwiesen sich als Diphtheriecolonieen. Es hatten demnach die Diphtheriebacillen in dem Glase nicht nur lange Zeit ihre Lebensfähigkeit bewahrt, sondern auch den neben ihnen verlaufenden Process der Choleracultur und selbst die Säuerung der Milch siegreich überstanden. Bei der letzten Prüfung der Cultur, am 14. September d. J., wurden noch reichlich entwickelungsfähige Diphtheriebacillen auf Löffler's Serum übertragen.

Endlich gedenke ich noch eines Falles recht langen Haftens des Diphtheriebacillus in dem Munde eines Kindes. Das betr. Kind erkrankte Ende Juli und kam mir Anfang August zu Gesicht, als die Diphtherie bereits abgeheilt war. Es konnten aber sowohl damals wie bis zur letzten bakteriologischen Untersuchung, die am 22. September vorgenommen wurde, noch zahlreiche Diphtheriecolonieen aus dem Mundschleime gezüchtet werden.

Ueber den Zusammenhang zwischen Armuth und infectiösen Krankheiten und über die Methode der Intensitätsrechnung.[1]

Von

Josef Kőrösi,
Director des Budapester communal-statistischen Bureaus.

I.

In seiner im XVII. Bande dieser Zeitschrift erschienenen Arbeit über Diphtherie behandelt Prof. Flügge auch die Abhängigkeit derselben vom Wohlstande und findet hierbei, dass die Frequenz dieser Krankheit durch Wohlhabenheit herabgesetzt, durch Armuth erhöht wird. Bei der Seltenheit des über diese Frage vorliegenden statistischen Materials hat Flügge auch meinen diesbezüglichen Beobachtungen Aufmerksamkeit gewidmet und dabei eine Erklärung dafür versucht, wie Conrad und ich, zu einem von dem seinigen verschiedenen Resultate gelangen konnten. Da bei diesem Anlasse auch ein wichtiger methodologischer Umstand zur Sprache kam, möge es gestattet sein, sowohl auf die materielle als auf die formale Seite dieser Frage zurückzukommen.

Es möge vor Allem vorausgeschickt werden, dass die Wohlhabenheit die Kraft aller Todesursachen verringern, die Armuth hingegen (d. h. schlechte Ernährung, schlechte Wohnung, mangelhafte Kleidung, ungenügende Krankenpflege u. s. w.) befördern muss.

Wenn also davon gesprochen wird, dass die Armuth die Verbreitung der Diphtherie oder des Scharlach hindere, so ist dies nur eine abgekürzte Ausdrucksweise. Präciser formulirt müsste man sagen, dass diese oder jene Krankheit bei Armen seltener als bei Reichen auftrete, was aber noch nicht sagen will, dass hier ein Causalnexus bestehe, d. h. dass es eben die Armuth sei, welche diese Krankheit verhindere, oder die Wohlhabenheit, welche sie begünstige. Der Nachweis der mit einem gewissen Umstand verknüpften grösseren Frequenz ist eben noch kein Beweis dafür,

[1] Eingegangen am 25. September 1894.

dass eben in diesem Umstande die wirkende Ursache zu suchen sei. Wenn sich durch die statistische Beobachtung dennoch die obenerwähnten auffälligen Verknüpfungen ergeben, kann die Erklärung nur darin gefunden werden, dass die wohlhabenden Personen zufälliger Weise solchen schädlichen Ursachen ausgesetzt sein mochten, von denen die ärmeren Classen verschont blieben oder umgekehrt. Statistische Beobachtungen, welche eine grössere Geschütztheit der Armen, d. h. der schlecht genährten und schlecht wohnenden Bevölkerung, behaupten, können also nur dazu dienen, die Aufmerksamkeit auf diese unbekannten Begleitursachen zu lenken, nicht aber die Armuth als ein hygienisch günstiges Moment hinzustellen. Solche begleitende Ursachen sind nicht unmöglich. Wenn z. B. der Pariser Gemeinderath bei Zeiten von Wassermangel das gute Trinkwasser den ärmeren Bezirken zuleitet, kann es geschehen, dass durch schlechtes Trinkwasser verursachte infectiöse Krankheiten in den reichen Bezirken häufiger sein werden; wenn Milch der beste Träger des Scharlachkeimes ist, kann es vorkommen, dass die reichlicher Milchnahrung consumirenden Wohlhabenden den Scharlacherkrankungen häufiger ausgesetzt sein werden.[1]

Ist es nun im Allgemeinen feststehend, dass die Armuth die Ausbreitung aller Krankheiten befördere, so haben alle weiteren Untersuchungen über die diesbezügliche Abhängigkeit einer bestimmten einzelnen Krankheit nur insofern Interesse und Berechtigung, als sie die verschiedenen Grade dieses fördernden Einflusses erkennen lassen. Anderenfalls wären ja einfach alle Krankheiten als durch Armuth verursacht zu betrachten. Weiss man einmal, dass alle Krankheiten zusammengenommen bei den armen Classen x-mal häufiger als bei den Wohlhabenden auftreten, so hat es keinen weiteren Werth, wollte man bei jeder einzelnen Krankheit wieder und wieder entdecken, dass deren Steigerung das x-fache betrage. An solche Untersuchungen wird sich ein weiteres Interesse nur dann knüpfen, wenn sich herausstellt, dass bei der einen Krankheit die Steigerung mehr, bei der anderen weniger beträgt. Es ist also immer wieder darauf zurückzukommen, wie das blosse Factum einer grösseren Frequenz noch kein genügendes Licht auf die wirkenden Ursachen wirft.

Es ist gewiss, dass wenn bei Armen an einer gewissen Krankheit zwei, bei Reichen aber nur ein Procent erkrankt, man sagen muss, dass diese Krankheit bei den Armen *häufiger* war. Es ist aber eine ganz andere Frage, ob deshalb die *Armuth* als *Ursache* der grösseren Häufigkeit zu

[1] Ich darf mich hierbei auf meinen methodologischen Versuch über „Armuth und Todesursachen" (Wien 1886), sowie auf meine „Kritik der Vaccinations-Statistik" (Berlin 1890, S. 143, 157) berufen, wo jene Gefährdung, welcher statistische Schlüsse dadurch ausgesetzt sind, dass man eine Begleiterscheinung mit der wirkenden Ursache verwechselt, des Eingehenderen besprochen ist.

betrachten sei. Es genügt z. B. zu erfahren, wie in der Regel auf eine Erkrankung der Reichen bei den Armen deren drei entfallen, um aus dem Factum, dass bei einigen Krankheiten bloss zwei Fälle vorkommen, einzusehen, wie trotz der für diese Krankheit beobachteten absoluten Zunahme bei den armen Classen specielle hindernde Gegenursachen bestanden haben müssen. Bei Complication mehrerer Ursachen kann sich die Causalerklärung eben nicht mit der absoluten Häufigkeit begnügen, sondern gelangt man nur dann zu einem richtigeren Maasse, wenn man diese Frequenz mit der allgemeinen Norm vergleicht, also von der Beobachtung der absoluten Steigerung auf jene der relativen übergeht.

Wie abträglich die Ausserachtlassung solcher relativen Steigerungen unser Urtheil beeinflussen könne, dafür bieten sich zahlreiche Beispiele. Wenn z. B. die Bevölkerung einer Provinz im Laufe eines Jahrhunderts um 50 Procent zugenommen hat, mag der Localpatriotismus, der bloss die Steigerung dieser einen Bevölkerungscurve vor Augen hat, mit der Entwickelung der heimischen Verhältnisse sehr zufrieden sein. Stellt man aber daneben die Thatsache, dass im ganzen Lande die Zunahme in hundert Jahren 100 Procent betragen habe, so wird man einsehen, dass eine bloss 50procentige absolute Steigerung eigentlich ein Zurückbleiben bedeute.

In Budapest erfolgte im Jahre 1881 die Einführung der prophylaktischen Massregeln (Meldezwang, Desinfection, Schulenthaltung u. s. w.) gegen die infectiösen Krankheiten. Zehn Jahre später findet sich, dass im Laufe dieser Zeit von 10 000 Einwohnern nur 30·58 an infectiösen Krankheiten verstarben, während in der vorprophylaktischen Zeit 56·60. Es läge nahe, hieraus zu folgern, dass die Einführung der prophylaktischen Massregeln die infectiöse Sterblichkeit auf ungefähr die Hälfte herabgemindert habe. Man übersähe aber hierbei, dass inzwischen durch Einführung der Wasserleitung, Canalisirung, Verbesserung der Wohnverhältnisse, der Lebensmittelpolizei u. s. w. eine Verbesserung der Gesundheitsverhältnisse im Allgemeinen herbeigeführt wurde, welche auf das Herabgehen der infectiösen Erkrankungen ebenfalls einwirken musste. Es wäre in Folge dessen unberechtigt, die ganze Besserung auf Rechnung der prophylaktischen Massregeln zu stellen. Um zu einem richtigen Urtheil zu gelangen, wird man zuerst den Einfluss der eben genannten Umstände in Rechnung bringen müssen, und nur die über deren Wirkung hinaus sich ergebende relative Steigerung — vorausgesetzt, dass keine weiteren Ursachen vorliegen — als Erfolg der prophylaktischen Massregeln betrachten. Die Wirkung der allgemeinen Besserung der Budapester Gesundheitsverhältnisse zeigt sich nun darin, dass die durch nichtinfectiöse Krankheiten verursachte Sterblichkeit, auf welche die Schutzmassregeln also

ohne Einfluss waren, von 35·31 auf 27·16 $^0/_{00}$ herabging, sich daher um 23 Procent verminderte. Es muss also angenommen werden, dass auch die infectiöse Sterblichkeit schon in Folge dieser allgemeinen Besserung sich auch um 23 Procent vermindert hätte, d. h. von 56·60 pro Zehntausend, auf 43·58 herabgegangen wäre. Nur die sich über diesen Paritätspunkt (43·58) hinaus ergebende Besserung ist auf Rechnung der prophylaktischen Massregeln zu stellen.

Die uns beschäftigende Causalitätserklärung hat mit derselben Schwierigkeit zu kämpfen. Wenn die Armuth alle Krankheiten, sagen wir um 300 Proc. steigert, so wird der Umstand, dass auch Diphtherie um 300 Proc. gesteigert wurde, nicht genügen, speciell diese Krankheit als durch Armuth beförderte („Schmutzkrankheit") betrachten zu lassen. Man nehme aber wieder den Fall, dass Diphtherie bei Armen um 200 Proc. häufiger auftrete. Wer sich nur an die Frequenzziffer hält, wird freilich verleitet sein, zu sagen, dass diese Krankheit eine Folge der Armuth sei, da 200 Procent unbedingt mehr als 100 Procent sind. Erfährt man aber, dass die Armuth alle übrigen Krankheiten auf 300 Procent gesteigert habe, so wird man folgern müssen, dass eine Steigerung von nur 200 Procent die Existenz hindernder, nicht aber fördernder Factoren beweise.

Wir wollen die Berechtigung der einfachen, aus der absoluten Frequenz geschöpften Anschauung nicht absprechen; man wird aber zugeben, dass die Berücksichtigung der relativen Frequenz ebenfalls von Wichtigkeit ist, da diese die Aufmerksamkeit auf Causalitäten lenkt, welche sonst ganz unbemerkt geblieben wären. Ja, wir stehen nicht an zu behaupten, dass überall, wo es sich darum handelt, aus der Wirkung complexer Ursachen jenen speciellen Antheil zu erkennen, der einer einzelnen derselben zukommt — und wo gäbe es einzige Ursachen! — die zweite Beobachtungsweise als eine geradezu unausweichliche angesehen werden muss.

Meinen Beobachtungen über den Einfluss der Wohlhabenheit liegt nun diese relative Auffassung zu Grunde. Es ist also hierbei immer zu verstehen, dass eine specielle Krankheit bei der einen oder anderen Wohlhabenheitsclasse häufiger oder seltener als die Regel auftrat, hier also noch diese Krankheit speciell begünstigende oder hintanhaltende Momente zu suchen seien. Das Maass dieser Momente verstehe ich unter dem Ausdrucke der Intensität.

II.

Nach diesen Vorausschickungen kann ich auf meine Beobachtungen übergehen. Dieselben begannen mit dem Jahre 1872[1] und wurden bis

[1] Zuerst in meiner Arbeit über die Sterblichkeit der Stadt Pest in dem Jahre 1872/73, später fortgesetzt in den nachfolgenden mortalitätsstatistischen Arbeiten

auf den heutigen Tag fortgesetzt, umfassen also die Ergebnisse einer durch 23 Jahre fortgesetzten Beobachtung. Nachdem ich schon vor mehreren Jahren die Ergebnisse für die acht Jahre 1874 bis 1882 veröffentlicht hatte, wähle ich heute jene des Jahrfünfts 1886 bis 1890. In dieser Zeit fielen in Budapest 2043 durch Diphtherie verursachte Todesfälle vor, und konnten hiervon 1996 nach Wohnverhältnissen und Wohlhabenheit classificirt werden. Um aber jenen zweiten, allgemeineren Gesichtspunkt zu gewinnen, der uns neben der absoluten Frequenz auch noch die relative Steigerung erkennen lässt, müssen wir unser Augenmerk auch auf den allgemeinen Gang der Sterblichkeit, also auch auf das Totale der gesammten infectiösen Krankheiten, eventuell auch auf die Gesammtheit aller Todesursachen zusammen genommen richten.

Die Bezirke folgen nachstehend in jener Rangordnung, welche sie auf Grund des im Jahre 1891 daselbst gezählten häuslichen Gesindes aufweisen,[1] eine Rangordnung, die im Ganzen mit jener meiner älteren Untersuchung für die Jahre 1874 bis 1882 zusammenfällt. (S. S. 510).

Was nun vor Allem das Bild der gesammten Sterblichkeit betrifft, so sehen wir auf umstehender Tabelle, wie diese in dem Maasse, als wir von den wohlhabendsten Bezirken zu den ärmsten übergehen, sich anhaltend hebt, diesbezüglich also vollkommen den Erwartungen entspricht, mit welchen wir an derartige Beobachtungen herantreten. Die Sterblichkeit betrug nämlich per Quinquennium und 10 000 Bewohner:

In der	I. (wohlhabendsten)	Gruppe	999·0	=	19·9 ‰	pro Jahr
„ „	II.	„	1411·8	=	28·2 „	„ „
„ „	III.	„	1469·7	=	29·9 „	„ „
„ „	IV.	„	1702·5	=	34·5 „	„ „
„ „	V.	„	1786·1	=	35·7 „	„ „

sie steigt also von rund 20 ‰ bis auf 36 ‰, d. i. um nahezu das Doppelte.

Werfen wir nun, bevor wir zur speciellen Untersuchung der Diphtheriefälle übergehen, vorher einen Blick auf das Verhalten aller infectiösen

---

meines Bureaus. Für die Periode 1874 bis 1882 zusammengestellt in „Einfluss der Wohlhabenheit und Wohnverhältnisse auf die Sterblichkeit.“ Vortrag, gehalten in der Berliner hygienischen Ausstellung (Stuttgart 1885.)

[1] In dem das halbe Extravillangebiet des linken Ufers in sich fassenden X. Bezirk (Steinbruch) wurde vielfach landwirthschaftliches Gesinde mit zu den Dienstboten gezählt, weshalb die Anzahl des für unsere Absicht allein massgebenden Hausgesindes hier nicht zu erkennen ist. Es unterliegt aber keinem Zweifel, dass der zumeist Tagelöhner enthaltende X. Bezirk zu den ärmsten Stadttheilen gehört.

Sterblichkeit in Budapest 1886—1890 nach Bezirken und Wohlhabenheit.

Bezirk	Procent des Gesindes	Stand der Wohnbevölkerung [1]	Stand der Kinderbevölkerung	Anzahl der 1886–90 Verstorbenen [2]		Unter den Verstorbenen			
				insgesammt	davon unter 15 Jahren	an infectiösen Krankheiten insgesammt [3]	und zwar an		
							Diphtherie	Scharlach	Masern
IV. (Innere Stadt)	13·14	28 104	5 609	2 209	796	233	82	44	10
V. (Leopoldstadt)	11·83	35 347	8 407	3 781	1 9.6	490	108	62	40
Erste (wohlhabendste) Gruppe		**63 451**	**14016**	**5 990**	**2 722**	**723**	**190**	**106**	**50**
VI. (Theresienstadt)	10·28	71 853	18 548	10 146	5 540	1 545	273	212	116
Zweite Gruppe		**71 853**	**18548**	**10 146**	**5 540**	**1 545**	**273**	**212**	**116**
I. (Taban, Fest., Christinenst.)	8·04	30 167	8 371	4 490	2 372	489	124	87	40.
VII. (Elisabethstadt)	7·71	75 064	20 350	11 107	6 121	1 614	412	202	132
II. (Wasserstadt, Landstr.) .	7·18	26 509	7 285	3 765	1 911	466	112	74	34
Dritte Gruppe		**131 738**	**36 006**	**19 362**	**10 404**	**2 569**	**648**	**363**	**206**
VIII. (Josefstadt)	6·35	77 385	20 293	13 034	7 581	1 923	462	281	101
IX. (Franzstadt)	5·99	35 988	9 833	6 268	3 712	830	180	102	62
Vierte Gruppe		**113 374**	**30 126**	**19 302**	**11 293**	**2 753**	**642**	**383**	**163**
X. (Steinbruch)	?	14 214	4 525	2 774	1 896	419	121	58	70
III. (Alt-Ofen)	3·15	26 546	8 558	4 506	2 639	396	132	46	47
Fünfte (ärmste) Gruppe . . .		**40 760**	**13083**	**7 280**	**4 535**	**815**	**253**	**104**	**117**

[1] Mittel der Volkszahlen von 1881 und 1891. — [2] Mit Ausschluss der gewaltsamen Todesfälle. — [3] Mit Ausschluss des Kindbettfiebers und der Cholera.

Krankheiten zusammengenommen, nämlich Croup, Diphtherie, Keuchhusten, Pocken, Typhus, Scharlach und Masern.[1]

Hier begegnen aber unsere Voraussetzungen schon einem nicht erwarteten Widerspruche. Wenn wir nämlich, wie oben, vorerst die beiden extremsten Fälle vergleichen, finden wir, dass die Armuth die Frequenz der infectiösen Todesursachen nicht in höherem Maasse steigerte, als dies auch für alle übrigen Todesursachen der Fall war: Es beträgt nämlich die Steigerung zwischen den beiden extremen Gruppen ebenfalls nicht mehr als das Doppelte. Ueberdies stellt sich hierbei aber noch eine befremdende Störung des Parallelismus zwischen Armuth und infectiösen Erkrankungen heraus: es sind nicht mehr die ärmsten Stadttheile, in welche das Maximum der infectiösen Mortalität fällt. Es starben an infectiösen Todesursachen per Quinquennium und 10 000 Bewohnern gerechnet:

In der	I. Gruppe	. . .	113·9
„ „	II. „	. . .	215·0 (zweites Maximum)
„ „	III. „	. . .	195·0
„ „	IV. „	. . .	242·8 (erstes Maximum)
„ „	V. „	. . .	200·0

Gehen wir nun speciell auf einzelne infectiöse Krankheiten über. Da ich bei meinen älteren Untersuchungen fand, dass die relative Intensität von Diphtherie und Scharlach mit der Armuth abnehme, werde ich im Nachfolgenden beide Krankheiten behandeln, zugleich aber — um das Gegenstück einer mit der Armuth auch relativ stärker auftretenden, also durch dieselbe wirklich speciell beförderten Krankheit zu bieten — auch Masern in Parallele stellen. Acceptiren wir hierbei die von Flügge angewendete und schon ob ihrer Einfachheit empfehlenswerthe Berechnungsweise, die Anzahl der Verstorbenen (oder wo Morbiditätsbeobachtungen vorliegen, der Erkrankten) mit der Anzahl der im Alter von unter fünfzehn Jahren Lebenden in Proportion zu setzen.[2] Wir finden dann, dass per Quinquennium und zehntausend Unterfünfzehnjährig gerechnet, verstarben:

[1] Also unter Ausserachtlassung von Cholera und Kindbettfieber.

[2] Man geht hierbei von der Ansicht aus, dass die grosse Mehrzahl der Betroffenen unter 15 Jahre alt sei. Dieses trifft für die genannten drei Krankheiten auch vollständig zu. In den 5 Jahren 1886 bis 1890 starben z. B. in Budapest:

an Diphtherie 2043, hierunter unter 15 Jahren 2022,
„ Scharlach 1189, „ „ 15 „ 1151,
„ Masern 659, „ „ 15 „ 650,

wobei ein Theil der fehlenden Verstorbenen unbekannten Alters war, also auch noch eine gewisse Kinderquote in sich schloss.

	an allen Todesursachen	an Diphtherie	an Scharlach	hingegen an Masern
I. Gruppe	1942·1	135·6	75·6	35·7
II. „	2986·8	147·2	114·3	62·5
III. „	2889·5	179·4	100·8	57·2
IV. „	3748·6	213·1	127·1	54·1
V. „	3466·3	193·4	79·5	89·4

Setzen wir die Verhältnisse der ersten Gruppe gleich 100, so ergeben sich für die übrigen Wohlhabenheitsgruppen folgende Zahlen:

	an allen Todesursachen	an Diphtherie	an Scharlach	hingegen an Masern
I. Gruppe	*100·0*	*100·0*	*100·0*	*100·0*
II. „	153·8	108·6	147·4	175·1
III. „	148·8	132·3	133·3	160·2
IV. „	**193·0**	**157·2**	**168·1**	151·5
V. „	178·5	142·6	*105·2*	**250·4**

(Die Maxima sind fett, die Minima cursiv gesetzt.)

Man findet also nur bei Masern das Maximum in der fünften Gruppe hingegen bei Scharlach das Minimum wohl in der wohlhabenden, zugleich aber auch in der allerärmsten Classe.

Vergleichen wir bloss die beiden Extreme, so finden wir, dass während im Durchschnitt aller Todesursachen auf 100 verstorbene Kinder der reichsten Bezirke in den ärmsten 178·5 Todesfälle kamen,
bei Masern . . . . . 250·4, also um $^4/_{10}$ mehr,
hingegen bei Diphtherie nur . 142·6, also um $^2/_{10}$ weniger,
und bei Scharlach gar nur . 105·2, also um $^4/_{10}$ weniger entfielen.

Man wird zugeben, dass die obigen Ziffern zu denken geben. Die Retardirung, welche die Ausbreitung von Diphtherie und Scharlach bei zunehmender Armuth aufweisen, ist eine auffällige und wiederholt sich überdies nun schon durch über zwei Jahrzehnte! Dies kann also kein Zufall mehr sein, sondern beweist, dass hier — sei es bei den armen, sei es bei den wohlhabenden Classen — unbekannte Factoren mitwirken.

[1] Ich habe im Obigen der Einfachheit halber die Verhältnisse der infectiösen Krankheiten zu jenen der allgemeinen Sterblichkeit in Verhältniss gesetzt. Da aber letztere auch die infectiösen Todesursachen in sich schliesst, wäre es richtiger, die infectiösen Krankheiten bloss den nichtinfectiösen entgegen zu stellen. Dies ist aber aus meinem Material nicht möglich, da dasselbe zwar die Todesursachen, desgleichen auch die Altersverhältnisse nach Stadtbezirken specificirt, nicht aber die Combination beider Momente.

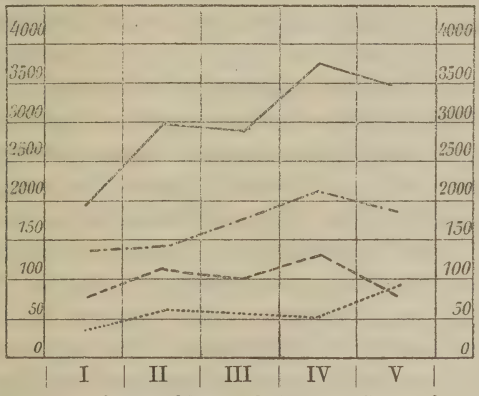
Meine bisherigen diesbezüglichen Untersuchungen bezweckten nicht mehr, als hierauf hinzuweisen, aber durchaus nicht eine Apologie der Armuth abzugeben.[1]

III.

Nun noch einige Bemerkungen über den angeblichen Fundamental-Irrthum meiner Methode. Derselbe soll nämlich darin bestehen, dass ich in meinen älteren Beobachtungen bloss mit den Ziffern der Verstorbenen und nicht auch mit jenen der Lebenden operirte. Wenn — beziehentlich so weit — dies der Fall war, lag die Ursache darin, dass die Gruppirung nach Stadtbezirken, deren jeder schliesslich Inwohner der verschiedensten Wohlhabenheitsgruppen enthält, mir nicht präcise genug erschien und ich es deshalb vorzog, das ursächliche Moment der Wohlhabenheit von Individuum zu Individuum zu constatiren. Ich lasse nun zu diesem Behufe seit nahe einem Vierteljahrhundert die Wohlhabenheit jedes einzelnen Verstorbenen durch den Todtenbeschauer feststellen. Die Lebenden kann man natürlich nicht auf dieselbe Weise einschätzen lassen und so beschränkt sich mein Material wirklich nur auf die Verstorbenen. Man kann aber nicht behaupten, dass ein solches Material werthlos, beziehentlich, dass alle

[1] Das nachfolgende Diagramm, in welchem die mit abnehmendem Wohlstande vor sich gehenden Veränderungen der allgemeinen Sterblichkeit, und der speciell durch Diphtherie, Scharlach und Masern verursachten dargestellt sind, versucht den Unterschied, welcher den zwei Betrachtungsweisen, nämlich der absoluten Frequenz und der relativen Intensität zu Grunde liegt, auf graphischem Wege zu veranschaulichen.

Auf 10000 Unterfünfzehnjährige entfallen in jeder der fünf Wohlstandsgruppen Todesfälle aus folgenden Ursachen:



alle Todesursachen (zehnfach verkleinerter Maassstab)

Diphtherie

Scharlach

Masern

Die absolute Frequenz besagt bloss, ob je eine Curve für sich gestiegen oder gesunken sei; die relative Berechnung vergleicht aber jede Aenderung mit dem correspondirenden Stande der allgemeinen Verhältnisse (im Obigen durch die stärkste Linie bezeichnet).

aus diesem gezogenen Schlüsse irrig seien. Man braucht sich ja nur einfach die Mühe zu geben nachzurechnen, ob sich die oben für Diphtherie und Scharlach auf Grund der Lebenden berechnete Retardation nicht auch aus den bloss auf Verstorbene bezüglichen Ziffern berechnen lasse. Dass dies aber möglich sei, erhellt aus Folgendem:

Wir hatten oben (S. 512) gefunden, dass die Steigerung, welche die Diphtherie in den ärmsten Bezirken erfährt, um $^2/_{10}$ hinter jener zurückbleibt, welche daselbst schon für die gewöhnliche Mortalität besteht. Genau berechnet beträgt diese Retendirung 20·1 Procent (178·5:142·6 = 100:79·9). Zu demselben Ergebnisse führt aber auch der folgende, bloss auf die Todtenziffern der Tabelle (S. 510) bezugnehmende Gedankengang:

Auf 2722 Kinderverstorbene der reichsten Bezirke fallen 4535 der ärmsten, also auf 100 . . . . 166·6;

hingegen entfallen bei Diphtherie auf 190 Kinderverstorbene der reichsten Bezirke nur 253 der ärmsten, also auf 100 . . . . . 133·2

Die Retardirung beträgt also 20·1 Proc. (166·6:133·2 = 100:79·9) demnach genau so viel, als wenn wir die Anzahl der Lebenden gekannt hätten, qu. e. d.

Unter solchen Umständen ist der von verschiedenen Seiten gegen meine Berechnungsmethode erhobene Einwurf, dass dieselbe deshalb zu irrigen Resultaten führen müsse, weil sie die Anzahl der Lebenden ignorire, als unbegründet zu betrachten. Das oben gefundene Maass der relativen Intensität kann auch aus den Lebenden berechnet werden: der Vortheil der Methode besteht aber darin, dass sie dies kann, nicht aber muss; dass sie ermöglicht, auch aus blossem Todtenmaterial gültige Schlüsse zu ziehen. Es liegt auf der Hand, wie hierdurch jenes reiche mortalitäts-statistische Material, welches bisher Mangels der Lebendziffern als werthlos bei Seite geschoben wurde, wieder an Bedeutung gewinnt.

Die algebraische Begründung meiner Berechnungsmethode befindet sich in meinem obenerwähnten Berliner Vortrage und in noch ausführlicherer Weise in meiner „Kritik der Vaccinationsstatistik". Ich will in Folge dessen hier nicht auf Wiederholungen eingehen, sondern nur kurz bemerken, dass bei Berechnung der relativen Intensität die Anzahl der Lebenden sowohl in den Zähler als in den Nenner des sich ergebenden Bruches zu stehen kommt, in Folge dessen also entfallen kann.

Um aber noch besser einzusehen, wie unberechtigt jene, ursprünglich von Statistikern aufgestellte These sei, wonach mortalitäts-statistische Schlüsse unbedingt von der Anzahl der Lebenden ausgehen müssten, wolle man Folgendes bedenken. Es ist unleugbar, dass z. B. in unserem Falle,

über die Sterblichkeit von Armen und Reichen überhaupt, ohne Kenntniss der in diesen Wohlhabenheitsclassen lebenden Personen, nichts ausgesagt werden kann. Wenn wir nur soviel wissen, dass sich unter den Verstorbenen x Reiche und y Arme befinden, so haben wir bloss Zähler der Wahrscheinlichkeitsbrüche vor uns, während die die Nenner abgebenden Gesammtheiten jener Lebenden, aus welchen die Verstorbenen hervorgingen, fehlen. Es ist aber keine richtige Formulirung, zu sagen, dass man ohne die Lebend-Zahlen nichts ausrichten könne, in Folge dessen man dann leicht verleitet wird, jede Folgerung, die nicht von der Lebendenzahl ausgeht, für falsch zu halten. Was wir brauchen, das ist im Allgemeinen die Ziffer der correspondirenden Stammgesammtheit, jener Totalität, aus welcher die beobachteten Erscheinungen hervorgingen. Wenn wir z. B. die Häufigkeit der Geburten beobachten, besteht diese correspondirende Gesammtheit wieder aus den Lebenden, aus denen die Geburten hervorgingen, aber auch in diesem Falle — von der Feststellung des Mortalitätscoëfficienten abweichend — schon nicht mehr aus der Gesammtzahl, sondern richtiger nur aus dem im zeugungsfähigen Alter stehenden Bruchtheile derselben. Gehen wir aber auf ein einzelnes Element der Geburten, z. B. auf die Todtgeburten ein, so ist es nicht nur nicht nothwendig, sondern geradezu ganz ungebräuchlich, auf die Anzahl der Lebenden zurückzugreifen: man betrachtet vielmehr die Anzahl der Geburten als jene Stammgesammtheit, aus welcher die Todtgeburten hervorgingen und vergleicht diese Theilgesammtheit mit der Stammgesammtheit der sämmtlichen Geburten. Mit gleichem Rechte darf man aber, wenn man auf ein einzelnes Element der Verstorbenen, z. B. auf die an Diphtherie Verstorbenen übergeht, auch dieser die Totalität der Verstorbenen als Stammgesammtheit entgegensetzen. Jene Statistiker, die von dem Procentsatze der Todtgeburten unter den Gesammtgeburten sprechen, ohne es sich je einfallen zu lassen, letztere auf die Anzahl der Lebenden zu beziehen, machen sich eines Widerspruches schuldig, wenn sie bei den Todesfällen denselben Gedankengang als unrichtig verpönen. Die oben erwähnte principielle Forderung der Statistik entsprang bei einem Anlasse — nämlich bei Halley's bloss auf die Altersverhältnisse der Verstorbenen basirten Mortalitätstabelle — wo die erforderliche Stammgesammtheit zufälliger Weise die der Lebenden, die Ausserachtlassung derselben also nicht berechtigt war: um zu berechnen, welcher Procentsatz der Ein- oder Zweijährigen sterbe, genügt es freilich nicht zu wissen, wie viel Ein- und Zweijährige sich unter den Verstorbenen vorfinden, sondern muss man auch die Anzahl der lebenden Ein- und Zweijährigen kennen. Es war aber eine übereilte Generalisirung zu behaupten, dass man in allen Fällen die Anzahl der Lebenden kennen müsste. Was wir brauchen, das ist die corre-

spondirende Stammgesammtheit überhaupt. Ob dies nun die Lebenden oder die Kranken oder die Verstorbenen seien, hängt von der Natur der Aufgabe ab.

Man kann freilich immer auch von der Anzahl der Lebenden ausgehen, wie ich es in obigem Beispiel der Einfachheit halber, sowie um principiellen Bedenken gegen die Methode vorerst auszuweichen, gethan. Die Einbeziehung der Lebendenzahl in unser gegenwärtiges Problem ist zur Constatirung der (absoluten) Frequenz freilich unumgänglich nothwendig, zur Erkenntniss der (relativen) Intensität aber überflüssig. Wir haben eben gesehen, dass das entscheidende Urtheil nicht von dem absoluten, sondern von dem relativen Maasse abhängt.

IV.

Man sieht also, wie in Folge jener übereilten Generalisirung, welche die unausgesetzte Forderung nach der Gesammtheit der Lebenden involvirt, nicht nur ein reiches mortalitäts-statistisches, sondern auch ein grosses sonstiges Material aus dem Gebiete anderweitiger statistischer Beobachtung, unberechtigter Weise als absolut unverwerthbar bezeichnet und deshalb bei Seite geschoben wurde. Die im obigen dargelegte neue Beobachtungs- bezw. Folgerungsmethode gestaltet nun diese Fülle statistischer Beobachtungen in allen jenen Fällen zu einer ergiebigen Quelle neuer Causaleinsichten um, wo die Möglichkeit der Intensitätsrechnung gegeben ist. Es möge mir gestattet sein, einige solche, ausserhalb des Gebietes der Mortalitäts-Statistik liegende Beispiele anzuführen.

So begegnen wir dem Probleme der lebenden Gesammtheiten auch im Vaccinationsstreite: wir wissen wohl, wie viel unter den Pockenkranken oder Pockenverstorbenen geimpft sind, nicht aber, wie viele in der Gesammtheit der Bevölkerung. Es war in Folge dessen unmöglich, auf jene Hauptfrage Auskunft zu geben, ob und wie viel mehr unter den gesunden Ungeimpften an Pocken erkrankten oder starben. Wenn man z. B. weiss, dass von 100 Pockenkranken 50 geimpft und 50 ungeimpft waren, hat man wieder nur Zähler der Brüche in Händen, kann also aus denselben gar nichts beweisen, in solange man nicht weiss, wie gross die Anzahl der geimpften oder ungeimpften Bevölkerung gewesen. Die Impfgegner haben es auch nicht unterlassen, auf dieses bisher unlösbare Problem der Impfstatistik triumphirend hinzuweisen. Dieses Problem lässt sich aber lösen, wenn als correspondirende Stammgesammtheit nicht die ganze Bevölkerung (die „Lebenden"), sondern die Verstorbenen oder die Erkrankten angenommen werden. Hierzu waren freilich noch besondere Veranstaltungen nothwendig: es konnte nicht mehr genügen, bloss für die Pockenkranken

oder Pockentodten zu wissen, ob dieselben geimpft waren, sondern war der Impfzustand für sämmtliche Erkrankte oder für sämmtliche Verstorbene festzustellen. Ich war in der Lage Beides zu erreichen. Für die Todten, indem ich durch die Budapester Todtenbeschauer den Impfzustand bei allen Erkrankten erfragen liess, überdies aber, Dank der gütigen Unterstützung der betreffenden städtischen Physici, auch noch neun ungarische Städte dazu bewegen konnte, diesen Vorgang für einige Jahre einzuführen. In dieser Weise gelangte ich dann in den Besitz einer Stammgesammtheit von 58 630 ihrem Impfzustande nach einzeln beobachteten Verstorbenen. Für die Erkrankten verdanke ich der bereitwilligen Unterstützung von 19 ungarischen Spitalsdirectoren die entsprechende Beobachtung des Impfzustandes von nicht weniger als 53 320 erkrankten Personen. Die Frage stand nun folgendermassen: Ist die Impfung ohne Einfluss auf das Auftreten der Pocken, so müssten unter allen anderen Krankheiten sich ebenso viele Geimpfte wie unter den Pockenkranken finden; bot aber die Impfung einen Schutz gegen Pockenkrankheiten, und zwar nur gegen diese Krankheit, so muss die Anzahl der Ungeimpften unter den Pockenkranken eine grössere als bei den übrigen Krankheiten sein, und zwar genau im Verhältnisse der Schutzkraft. Solcher Art hatte die Fragestellung eine totale Wendung erfahren. Statt zu fragen, wie viele von 100 Geimpften oder 100 Nichtgeimpften an Pocken erkrankten (oder starben) — eine Frage, auf welche die Antwort nicht möglich war — wurde untersucht, wie viel von den an Pocken und den an Nichtpocken eingebrachten Kranken (oder Verstorbenen) geimpft oder ungeimpft gewesen[1], worauf sich präcis antworten liess.

Ich erlaube mir hier noch auf jene weitere Verwendung hinzuweisen, welche diese Methode im Dienste der Impfstatistik gewonnen. Es blieb nach alledem noch immer jener Einwurf der Impfgegner bestehen, dass selbst für den Fall, als es der Statistik möglich wäre, eine geringere Frequenz der Pocken bei Geimpften zu constatiren, dies noch immer nichts für die Schutzkraft der Impfung bewiese, weil die Gesammtheit der Ungeimpften sich aus armen, ungebildeten oder gar in Folge von Kränklichkeit nicht geimpften Personen rekrutire, diese aber auch allen anderen Krankheiten häufiger zum Opfer fielen. Unter solchen Umständen wäre das Factum, dass diese auch den Pocken häufiger verfallen, nur als Wirkung dieser Ursachen und nicht der unterlassenen Impfung zu betrachten. Die Berechtigung dieser Einwendung lässt sich nicht in Abrede

[1] Die Resultate waren überaus impffreundlich. Vergleiche diesbezüglich meine *Kritik der Vaccinationsstatistik*, Berlin 1889, sowie meine *Neue Beiträge zur Frage des Impfschutzes*, Berlin 1890.

stellen. Wir begegnen hier eigentlich wieder dem Unterschied zwischen (absoluter) Frequenz und (relativer) Intensität. Nach dem Vorhergegangenen wird man voraussehen, wie es möglich war, diesem Einwurf gerecht zu werden. Um auf die Intensitätsberechnung übergehen zu können, handelte es sich nämlich um die Herstellung eines Normalmaasses, d. i. zu erkennen, um wie viel die Gesundheit der Ungeimpften schon in Folge ihrer von Haus aus geringeren Widerstandsfähigkeit mehr als jene der Geimpften gefährdet sei. Zu diesem Behufe wurde sowohl bei Geimpften als bei Ungeimpften dass Verhalten bei solchen Krankheiten untersucht, welche der Impfung gegenüber ganz indifferent sind. Es ergab sich nun, dass unter jenen Personen, die an solchen indifferenten Krankheiten erkrankten, 11·75 Procent ungeimpft waren. Da nun die Anzahl der an Pocken Erkrankten 1912 betrug, so hätten für den Fall, als die Impfung keinen Schutz gegen Pockenerkrankung gewährt, auch unter den Pockenerkrankungen sich 11·75, das ist 225 Ungeimpfte finden müssen. Wir fanden aber statt dieser 225 nicht weniger als 726, das ist statt der rechnungsmässigen 12 Procent deren 38. Man kann demnach sagen, dass die bei den Ungeimpften schon von Haus aus bestehende grössere Krankheitsdisposition, speciell den Pocken gegenüber, und zwar ausschliesslich in Folge der unterlassenen Impfung, noch um mehr als das Dreifache gesteigert wurde.

Die dargelegte Methode führte schliesslich noch zur Lösung eines letzten Problemes der Vaccinations-Statistik, nämlich der Behauptung, dass durch die Impfung gewisse Krankheiten (z. B. Syphilis) übertragen, andere (z. B. Hautkrankheiten) erzeugt würden. Diese statistisch bisher offene Frage konnte ebenfalls dadurch gelöst werden, dass man den Procentsatz der unter den Syphylitischen oder Hautkranken befindlichen Geimpften mit dem normalen Procentsatze derselben, wie sich dieser aus den indifferenten Krankheiten ergab, verglich und so das relative Maass der Intensität berechnete.

Ein weiteres Beispiel über die Verwendbarkeit dieser Methode für andere Gebiete bietet sich im Nachfolgenden: Während der Typhusepidemie, welche in Budapest in den letzten Jahren herrschte, liess sich beobachten, dass in jenem Theile des Stadtgebietes, welcher mit unfiltrirtem Leitungswasser versorgt wird, die Typhusfälle zahlreicher auftraten, als in dem mit filtrirtem Wasser versorgten Gebiete. In Folge des Umstandes, dass die Zählungsbezirke mit den Wasserleitungsgebieten nicht zusammenfallen, liess sich zwar diese verschiedene Typhusfrequenz nicht ziffernmässig präcisiren, und zwar um so weniger, als eben auf dem unfiltrirten Gebiete durch zahlreiche Neubauten eine bemerkenswerthe Zunahme der Bevölkerung eingetreten war. Trotzdem war die Ansicht allgemein verbreitet,

dass das unfiltrirte Wasser die Hauptursache des Typhus sei. Schon in diesem Stadium stossen wir auf die eine der oben erwähnten Schwierigkeiten, nämlich auf das Problem der lebenden Gesammtheit. Gesteigert wird die Schwierigkeit der Frage aber durch den weiteren Umstand, dass selbst für den Fall, als Bevölkerungsziffern zu Gebote stünden, mit der Thatsache zu rechnen war, dass das unfiltrirte äussere Stadtgebiet zugleich das Gebiet der ärmeren Bevölkerung ist, dass also hier alle Krankheiten häufiger als in den wohlhabenden Bezirken auftreten. In Folge dessen hätte selbst eine aus Bevölkerungsziffern berechnete stärkere Frequenz noch durchaus nichts für die Causalität des Trinkwassers bewiesen, indem die ganze Steigerung eventuell auf Rechnung der übrigen ungünstigen Lebensverhältnisse zu schreiben sein könnte. Hier begegnen wir also wieder dem zweiten Problem, nämlich der Nothwendigkeit, von der absoluten Steigerung der Todesfälle auf die relative überzugehen.

Beide Schwierigkeiten können nun durch die oberwähnte Folgerungsmethode umgangen werden. Ich habe nämlich die relative Steigerung der Typhusfälle auf dem unfiltrirten Gebiete aus den blossen Krankenziffern — also wieder ohne Kenntniss der „lebenden" Gesammtheit — berechnet. Als Normale der auf beiden Gebieten herrschenden Morbidität diente hierbei die Gesammtzahl aller zur Anmeldung gelangten Erkrankungen. Der Beweisgang war nun der folgende:

Auf 100 Erkrankungsfälle des filtrirten Wasserfeldes gab es auf dem unfiltrirten Felde 239, also $2^1/_2$ mal mehr. Sollten wir nun finden, dass auf dem unfiltrirten Felde auch der Typhus $2^1/_2$ mal häufiger auftrat, so liesse sich hieraus — auch ohne die Ziffer der Bevölkerung zu kennen — schliessen, dass nicht das Trinkwasser die grössere Frequenz des Typhus verursachte. Nun zeigte sich aber, dass die Anzahl der auf dem unfiltrirten Gebiete vorgefallenen Typhusfälle nicht das $2^1/_2$ fache, sondern das Fünffache (genau 502 Procent), also ca. 100 Procent mehr betrage. Da die auf dem unfiltrirten Gebiete herrschenden sämmtlichen qualitativen (hygienischen) und quantitativen Factoren (Volkszahl) bereits an sich eine Steigerung der infectiösen Krankheitsfälle von 100 auf 234 verursachten, muss die obige Uebersteigerung von 234 auf 502 — aber nur diese! — auf Rechnung des unfiltrirten Wassers gestellt werden, d. h. angenommen werden, dass dieses eine Erhöhung der Morbidität um mehr als das Doppelte verursachte. Bemerken wir hierbei, dass die einfache Vergleichung der Frequenzziffern dem gegenüber eine Steigerung auf das Fünffache, also irrige Schlüsse ergeben hätte.

V.

Im zweiten Abschnitte wurde auf Grund der gewöhnlichen, von den Lebendziffern ausgehenden Berechnung bewiesen, dass die Diphtherie (und mit ihr auch der Scharlach) nicht speciell durch die Armuth befördert werden, sondern dass die Ausbreitung dieser Krankheiten, durch unbekannte Nebenursachen, entweder bei den Armen gehindert oder bei den Wohlhabenden gefördert wird. Diese Beobachtungen beziehen sich auf die fünf Jahre 1886/90. Da diese Berechnungen von der Zahl der Lebenden ausgehen, kann bezüglich der Methode kein Einwand erhoben werden. In meinen vorhergehenden Mittheilungen bin ich aber für die neun Jahre 1874/82 zu dem gleichen Ergebnisse gelangt,[1] nur mit dem Unterschiede, dass diese Beobachtungen nicht von der Zahl der Lebenden, sondern nach meiner im Obigen dargelegten Berechnungsmethode erfolgten. Nachdem aber im Vorhergegangenen bewiesen wurde, dass diese Methode genau zu denselben Ergebnissen führt, wie die von den Lebenden ausgehende Berechnung, kann ich mich zur Bekräftigung meiner Behauptung auch auf die vorhergegangenen, auf Grund der Todtenziffern berechneten Ergebnisse berufen.

Nicht zufrieden mit den eigenen Ergebnissen und namentlich beunruhigt durch die unerwartete Tendenz derselben, habe ich es mir später angelegen sein lassen, nachzusehen, ob man auch anderorts den Einfluss zwischen Wohlhabenheit und Diphtherie oder Scharlach zum Gegenstand statistischer Untersuchungen gemacht habe und zu was für Ergebnissen man daselbst gelangt sei. Ziffermässige Beobachtungen über den „direct durch Wohlhabenheit ausgeübten Einfluss habe ich zwar mit Ausnahme der Arbeiten von Conrad und Reck sonst nirgends gefunden, aber sowohl diese als mehrere allgemein gehaltene Beobachtungen bestätigten die Möglichkeit meiner eigenen.

Gegen die Conrad'schen Untersuchungen[2] macht Flügge geltend, dass sich dieselben mehr auf die sociale Stellung als auf die Wohlhabenheit beziehen, und dass die angewendete Methode unrichtig sei. Was nun die aufgestellten vier Wohlhabenheitsclassen betrifft, sind diese die folgenden: I. Geistige Berufe und höhere Lebensstellung. II. Handwerker. III. Subalterne Beamte. IV. Arbeiter, Gesinde u. dgl. Die II. Classe enthält nach Conrad's eigener Bemerkung zu verschiedenartige Wohlhabenheitsclassen. Man wird aber unbefangener Weise zugeben müssen,

[1] Die zwischenliegenden Jahre 1873/75 fehlen nur deshalb aus meiner Darstellung, weil die diesbezüglichen umfangreichen Tabellen meines Bureaus momentan noch nicht abgeschlossen sind.

[2] *Einfluss v. Lebensstellung u. Beruf auf die Mortalitätsverhältnisse.* Jena 1877.

dass die in der ersten Classe enthaltenen höheren Beamten, Advocaten, Aerzte, Pastoren, Professoren, Kaufleute, Fabrikanten, Rentiers, doch einer anderen und zwar höheren Wohlhabenheitsstufe angehören als die in die IV. Classe fallenden Arbeiter, Dienstmänner, Diener, Briefträger oder Nachtwächter. Man wird ferner die zur III. Classe eingereihten subalternen Beamten, kleinen Kaufleute, Schullehrer, kleinen Rentiers u. s. w. ebenfalls als zwischen den beiden genannten Wohlhabenheitsclassen stehend ansehen, zumal Conrad bei der Einreihung in die vier Wohlstandsclassen auch die vier Begräbnissclassen in Betracht ziehen konnte. Gegen die abwärtsgehende Wohlstandabstufung der Gruppen I, III und IV liesse sich also nichts Wesentliches einwenden.

Was nun den zweiten methodologischen Einwurf betrifft, wonach diese Untersuchungen bloss auf Todtenziffern beruhten, so lässt sich demselben dadurch begegnen, dass das Material freilich keine Frequenz-, wohl aber Intensitäts-Berechnungen zulässt. Conrad selbst hat diese Methode zwar nicht benützt; nach den vorhergegangenen Auseinandersetzungen liegt aber mehr kein Bedenken dagegen vor, die Ergebnisse Conrad's nach dieser Methode zusammenzustellen. Unternehmen wir dies, so gelangen wir auf Grund der bei Conrad (S. 154) enthaltenen Todesursachen-Tabelle zu folgenden Ergebnissen:

	I. (reichste)	III.	IV. (ärmste)
	Gruppe		
Es starben an nichtinfectiösen Krankheiten	551	1683	3144
Hingegen an Diphtherie	27 = 4·9 %	56 = 3·3 %	104 = 3·3 %
„ „ Scharlach	21 = 3·8 „	47 = 2·8 „	65 = 2·1 „
„ „ Masern	9 = 1·6 „	21 = 1·2 „	61 = 1·9 „

Setzt man die reichste Classe gleich 100 Procent, so ergiebt sich hieran gemessen für die drei genannten Krankheiten folgende verschiedenartige Steigerung ihrer Intensität:

	I.	III.	IV.			
Diphtherie . . .	100	67	67	also Abnahme	— 31	Procent,
Scharlach . . .	100	73	56	„ „	— 44	„
Masern	100	75	119	„ Zunahme	19	„

Man kann also behaupten, dass auch aus den Conrad'schen Beobachtungen evident hervorgeht, wie Diphtherie und Scharlach durch die Armuth nicht speciell befördert werden, wohl aber Masern.

Die übrigen, meine Ansicht unterstützenden Angaben fand ich in folgenden Quellen:

Dr. Reck (Braunschweig),[1] nach dessen Ausspruch „die Diphtherie bei Weitem die meisten Kinder in den wohlhabendsten Classen tödtet".

Der Board of Health von Boston,[2] welcher es als bemerkenswerthe Thatsache hervorhebt, dass die Diphtherie in den gut canalisirten und wohlhabendsten Stadttheilen am stärksten wüthete, in den verkommensten Proletarier-Stadttheilen am seltensten war.

Der Board of Health des Staates Massachusetts,[3] welcher erklärt, dass die Verbreitung des Scharlachs nicht von der Armuth und der mit derselben Hand in Hand gehenden Unreinlichkeit abhängt.

Westergaard,[4] welcher findet, dass infectiöse Krankheiten, im Ganzen genommen, bei der Mittelclasse häufiger als im Proletatiat auftreten.

Gegen so gewichtige Thatsachen lässt sich schwer mit Argumenten kämpfen. Flügge selbst dürfte seine diesbezüglichen Gegenargumente nur als mögliche Erklärungen seiner ihm, namentlich nach dem Ergebnisse seiner eigenen so sorgfältigen Untersuchungen, unwahrscheinlichen Behauptung betrachten. Wenn die Beobachtungsperiode einmal zu kurz, ein anderes Mal die Menge der Diphtheriefälle zu gering (1745 Todesfälle!) sein soll, oder eine Stadt zu verschiedenartige Bevölkerungselemente enthalten, oder die Schwankungen in den verschiedenen Wohlhabenheitsgruppen zu auffällige sein sollen, so mögen diese Einwendungen zwar den Werth einer einzelnen Beobachtung, wenn nicht ganz aufheben, so doch schwächen: die übereinstimmenden Ergebnisse einer Reihe von einander ganz unabhängig angestellter Beobachtungen aber können durch diese nicht entkräftet werden. Wo es sich nicht um Experimente, sondern um Beobachtungen handelt, wird man eben nie in der Lage sein zwei ganz gleichartige Objecte zu finden. Will man daher die Vergleichung nicht bloss auf Experimentalergebnisse beschränken und alle Beobachtungen hiervon ausschliessen, muss man nebensächliche Verschiedenheiten wohl oder übel mit in den Kauf nehmen.

Ferner erschien, einige Zeit nach der meinigen die ausgezeichnete Arbeit Heubner's, über die Ursachen und Verbreitungsweise der Diphtherie in Leipzig,[5] deren Ergebnisse gleichfalls auffallen müssen. Es ergeben sich nämlich „schreckenerregende", „herdartige" Anhäufungen. Sieht man sich aber — so heisst es bei Heubner — diese Stellen genau nach ihrer Lage an, „so bemerkt man, dass sie sich besonders

[1] *Gesundheitsverhältnisse der Stadt Braunschweig.* 1877.
[2] *V. Report.* p. 47—56.
[3] *IX. Report.* p. 288.
[4] *Assecuranz-Jahrbuch.* Wien 1883.
[5] Beiträge zur Kenntniss der Diphtherie. *Jahrb. f. Kinderheilkunde.* 1887. S. 52.

in der für so gesund gehaltenen hochgelegenen Partie der Stadt gehäuft finden". Einzelne Strassen dieser Theile gewähren einen Anblick „als ob dort nicht die gewöhnliche Endemie, sondern eine dichte Endemie geherrscht hätte".

Flügge erwähnt überdies noch folgender, sich einigermassen in ähnlichem Sinne aussprechender, jedoch nicht mit ziffermässigen Belegen versehener Beobachtungen: von Trousseau (Loiret), Thoresen (Norwegen), Seitz (München), Geissler (Sachsen), Neucourt (Verdun), welche Erfahrungen Hirsch[1] dahin resumirt, „dass die Diphtherie selbst die Höchstgestellten in der Gesellschaft nicht verschont, dass sie wiederholt Fürstenfamilien in tiefe Trauer über den Verlust der Ihrigen versetzt habe." [2]

Dem gegenüber kommt nun Flügge in seinen Beobachtungen über die Breslauer Diphtherieerkrankungen zu dem Schlusse, dass die Diphtherie-

[1] *Handbuch der histor.-geogr. Pathologie.* Bd. IV. S. 71.

[2] In die von mir vorgenommene Umrechnung der Ergebnisse Lievin's für Danzig (*Deutsche Vierteljahrschrift für Gesundheitspflege*, Bd. III,) haben sich, wie Flügge bemerkt, Irrthümer eingeschlichen. Ich lasse deshalb hier eine neuerliche Zusammenstellung der Lievin'schen Beobachtungen folgen, wobei ich statt von den Todtenziffern, der Einfachheit halber lieber von den Lebenden ausgehe. Theilt man die Stadt nach dem Steuerertrage in drei Wohlhabenheitsgruppen (I. Gruppe Steuer per Kopf 5·60 bis 2·31 Thaler, II. Gruppe: 1·82 bis 1·21 Thaler, III. Gruppe: 0·98 bis 0·27 Thaler, vgl. bei Liévin S. 344), so ergeben sich folgende Ziffern:

	Bevölkerung	Summe aller Todesfälle	Hierunter: Diphtherie	Scharlach	Masern
Reichste Gruppe . . .	15 926	2 693	18	74	55
Mittlere „ . . .	13 363	3 523	29	92	86
Aermste „ . . .	38 975	11 493	113	356	321

Es entfallen also auf je 1000 Lebende:

	Todesfälle im Allgemeinen	an Diphtherie	an Scharlach	an Masern
Reichste Gruppe . . .	169·1	1·1	4·6	3·5
Mittlere „ . . .	241·2	2·2	6·9	6·4
Aermste „ . . .	294·9	2·9	9·6	8·2

Leider fehlt bei Lievin die Aussonderung der unter 15jährigen Kinder, was die Resultate wesentlich beeinflussen dürfte. So aber, wie dieselben vor uns liegen, kann ich mich auf diese zur Bekräftigung meiner eigenen Beobachtungen nicht mehr berufen, da die Steigerung der allgemeinen Sterblichkeit von den wohlhabendsten Bezirken bis zu den ärmsten 74 Procent, hingegen die von Diphtherie 164 Procent, also mehr als das Doppelte beträgt. Um wie viel aber Masern mehr als Croup und Diphtherie durch Armuth propagirt werden, ergiebt sich daraus, dass bei Masern die Steigerung nicht weniger als 234 Procent beträgt.

frequenz durch Wohlhabenheit herabgesetzt, durch Armuth erhöht wird, und beruft er sich zur Bestärkung seiner eigenen Beobachtungen auf jene von Almquist (Göteborg), Johannesen (Norwegen), Kaiser (Berlin) und Pistor (Berlin).

Die Arbeiten von Almquist, Johannesen und Pistor beziehen sich aber mehr auf Wohnverhältnisse und überfüllte Wohnungen als auf den Wohlhabenheitsgrad. Hingegen enthalten die Untersuchungen von Kaiser und Flügge directe, auf die Wohlhabenheit Bezug habende statistische Untersuchungen, weshalb wir uns zum Schlusse noch mit diesen beiden Beobachtungen beschäftigen wollen.

VI.

Bei Kaiser[1] wird eine Rangordnung der Berliner Stadtbezirke nach ihrer Wohlhabenheit aufgestellt und auf dieser Basis die These aufgestellt, dass die Verbreitung von Diphtherie und Scharlach durch die Armuth und Dichtgedrängtheit der Wohnungen mit allen ihren begleitenden Uebelständen verursacht sei, wie diese auch die ungleiche Vertheilung der allgemeinen Sterblichkeit hervorrufen. Wenn aber Scharlach und Diphtheritis bei den Armen nicht häufiger als die übrigen Todesarten auftreten, dann übte Armuth auf diese auch keine specielle Wirkung aus. Prüfen wir die Ergebnisse Kaiser's von diesem Gesichtspunkte. Die drei ärmsten Bezirke sind (S. 374) Louisenstadt jenseits, Oranienburger Vorstadt und Wedding; die drei wohlhabendsten Berlin-Cöln, Friedrichstadt und Friedrich-Schöneberger Vorstadt. Es stellt sich nun heraus, dass auf 1000 unter 5 Jahre alte Kinder verstarben in den drei reichsten Bezirken:

	an Scharlach	an Diphtherie
Im I. Bezirk (Berlin-Cöln)	0·49	1·13
„ II. „ (Friedrichstadt)	0·47	0·97
„ III. „ (Friedrich-Schöneb. Vorstadt)	0·42	0·76
im Durchschnitte:	0·46	0·95

Hingegen in den drei ärmsten Bezirken:

Im V. Bezirk (Louisenstadt jenseits) . . .	0·77	1·20
„ XI. „ (Oranienburger Vorstadt) . .	0·55	0·91
„XIII. „ (Wedding)	0·80	1·30
im Durchschnitte:	0·71	1·14

[1] Die Verbreitung des Scharlachs und der Diphtherie in Berlin. Eulenburg's *Vierteljahrschrift.* 1885. S. 353.

Scharlach tritt also in den ärmsten Bezirken um die Hälfte, Diphtherie um $^1/_5$ häufiger auf. Dies sagt aber noch nicht, dass die Ursache der grösseren Scharlach- und Diphtheriesterblichkeit in der grösseren Armuth liege. Aus den Berichten der Bewegung der Bevölkerung in Berlin ergiebt sich im Gegentheil, dass in den drei armen Bezirken schon die allgemeine Kindersterblichkeit eine bedeutend höhere Steigerung erfahre, als dieses nach Obigem für Diphtherie und Scharlach der Fall ist.[1] Die Sterblichkeit der fünfjährigen Kinder kann nämlich in den reichen Bezirken mit $10^3/_4$ pro mille, in den ärmsten aber mit nicht weniger als $27^1/_4$ pro mille angenommen werden.[1] Die Armuth steigert demnach die Kindersterblichkeit um mehr als das $1^1/_2$fache (154 Procent). Wenn sie daher die von Scharlach um die Hälfte (54 Proc.), die von Diphtherie aber sogar nur um ein Fünftel (20 Proc.) erhöhte, so können diese Beobachtungen nicht als Beweis dafür angeführt werden, als ob die Armuth speciell Scharlach und Diphtherie verursache oder verbreite.

Was nun die eigenen Untersuchungen Flügge's betrifft, so stützen sich diese auf zwei verschiedene Grundlagen: auf die Diphtheriefrequenz in steuerzahlenden und steuerfreien Familien, wobei die letzteren ohne Weiteres als arm betrachtet werden können, und zweitens auf eine Classificirung der Stadtbezirke nach Wohlhabenheitsgraden. Das Schwergewicht liegt auf der ersten Erhebung, weil diese eine individuale ist, und hat Flügge ganz besondere Mühe darauf verwendet, diesen Theil der Erhebung so sicher als möglich zu begründen.

Das Ergebniss lässt sich in Folgendem zusammenfassen:

	steuerfrei (arm)	steuerzahlend (wohlhabend)
Anzahl der Haushaltungsvorstände	38 990	20 823
„ „ von Diphtherie ergriffenen Familien	4 103	1 331

Bevor man zu einer Berechnung des Percentualverhältnisses beider Reihen schreitet, ist zu beachten, dass diese Reihen verschiedene Bedeutung haben: unter die Haushaltungsvorstände sind nämlich nur jene aufgenommen, welche Familie haben, während die zweite Reihe alle Familien

---

[1] Boeckh, *Bewegung der Bevölkerung der Stadt Berlin 1884*, giebt S. 44 die Promillesätze der Sterblichkeit der Kinder bis zu fünf Jahren und zwar für jedes einzelne Standesamt und jedes einzelne Jahr von 1874 bis 1878. Der Durchschnitt der fünf Jahresziffern ist nun der folgende:

I. Berlin-Cöln	11·55	V. Louisenstadt jenseits . . .	27·30
II. Friedrichstadt	9·48	XI. Oranienburger Vorstadt . .	25·59
III. Friedrich-Schöneb. Vorstadt .	11·19	XIII. Wedding	28·88
Im Durchschnitt der reichsten Bezirke	10·74	Im Durchschnitte der ärmsten Bezirke	27·26

umfasst. Insofern man aber zugiebt, dass von Diphtherie nur Kinder befallen werden, ist gegen die Proportionirung dieser zwei Gesammtheiten nichts einzuwenden.

Halten wir uns hierbei an die usuelle Frequenzberechnung, so findet sich, dass

auf 100 steuerzahlende Haushaltungsvorstände 64 Erkrankungen,
auf 100 steuerfreie aber . . . . . 105 „

fallen. Die Steigerung beträgt also nahezu zwei Drittel (64 Procent).

Es lässt sich also nicht leugnen, dass die Diphtherie bei den Armen häufiger als bei den Reichen auftrat. Ob aber deshalb behauptet werden kann, dass die Armuth die Diphtherie speciell steigere, ob sich nicht bei den gewöhnlichen Krankheiten eventuell eine noch grössere Steigerung der Frequenz vorfinde, das lässt sich weder aus den vorliegenden Daten, noch aus den sonstigen Publicationen des Breslauer statistischen Bureaus ersehen. Bei den anerkannt vorzüglichen Leistungen dieses Amtes und seines Directors Neefe, dürfte es aber gewiss nicht schwer fallen, eine Zusammenstellung aller Todesursachen nach Wohlhabenheitsgraden zu erlangen. Erst nach einer Vergleichung mit diesen Daten wäre es möglich über den Einfluss, den die Armuth speciell auf Diphtherie ausüben soll, ein endgültiges Urtheil zu fällen. Nach den bisherigen Ergebnissen solcher Untersuchungen würde es uns gar nicht wundern, sollte man auch für Breslau finden, dass die Diphtherie (und wahrscheinlich auch der Scharlach!) bei den armen Classen schwächer zunimmt als nicht nur die meisten übrigen infectiösen Krankheiten, sondern sogar als alle gewöhnlichen Todesursachen.

Die zweite Untersuchung beruht auf der Wohndichtigkeit der Bezirke. Flügge bemerkt mit Recht, wie die Zusammenfassung nach grossen Bezirken wirklich bestehende Differenzen zu sehr verwischt und geht deshalb auf die mühselige Specificirung von 157 kleineren Ortsbezirken ein.

Für jeden dieser Bezirke wird einerseits die Anzahl der unter 15jährigen Kinder und aller an Diphtherie Verstorbenen, andererseits die Anzahl der durchschnittlich in einem heizbaren Zimmer wohnenden Kinder festgesetzt. Die grössere oder geringere Wohndichtigkeit der Kinderbevölkerung dient dann als Merkmal der Wohlhabenheit, und werden solcher Art acht Wohlhabenheitsgrade (I. bis 0·38 Kinder per Zimmer, II. 0·39—0·50, III. 0·51—0·60, . . . VIII. über 0·99) aufgestellt.[1] Man

[1] Es liesse sich Manches dagegen vorbringen, dass dieser Maassstab für sich allein ein für die Erkenntniss des Wohlstandes richtiger sei. Wir kennen Beispiele, wie in rasch zunehmenden Arbeitsbezirken oft Wohnungsnoth herrscht, wie daselbst verhältnissmässig hohe Miethen gezahlt werden — also ein gewisser Wohlstand herr-

durfte nun erwarten, dass der Verfasser die Diphtheriefrequenz für jede der aufgestellten acht Gruppen der Wohlhabenheit berechnen werde. Statt dessen folgen aber die Bezirke in der Tabelle S. 458—461 nach ihrer laufenden Nummer von 1 bis 157 und wird für jeden dieser Bezirke die Frequenz gesondert berechnet. Hierauf wird die Frequenzziffer wieder nach acht Stufen classificirt (nämlich bis 39, 40—49 u. s. f. bis über 99 Erkrankungen pro 1000 Kinder). Bei jedem Bezirke ist solcher Art neben der Rangziffer der Wohndichtigkeit auch jene der Diphtheriefrequenz angegeben, und geschehen dann die Schlussfolgerungen nach der grösseren oder geringeren Differenz zwischen den beiden Rangziffern. So wird z. B. der Bezirk XIII besonders hervorgehoben, weil in demselben die Diphtheriefrequenz um vier (richtiger um fünf) Stufen niedriger ausfällt, als die Wohndichtigkeit. In diesem Bezirke betrug nämlich die Diphtheriefrequenz 47, fällt also in die zweite Stufe der Frequenzclassen, während daselbst auf ein heizbares Zimmer 0·92 Kinder entfallen, was der sechsten (richtiger siebenten) Stufe der Wohndichtigkeitsclassen entspräche. Als Erklärung dieser Erscheinung wird dann darauf hingewiesen, dass dieser Bezirk meist von Juden bewohnt ist.

Trotz der vollen Achtung, die man, wie allen Arbeiten Flügge's, so auch der gegenwärtigen mit Recht entgegenbringt, muss ich diese Art der Beweisführung dennoch als eine unrichtige bezeichnen.

Eine solche Folgerung wäre nur dann richtig, wenn die Energie, deren Function die beiden Erscheinungsreihen sind, in gleichem Grade zu- und abnähme. Wenn aber in einem Bezirke die Wohndichtigkeit zweimal so gross, als in einem anderen ist, folgt hieraus nicht, dass die besonderen hygienischen, socialen oder irgend welche andere Wirkungen daselbst auch auf das Doppelte steigen müssen. Wenn z. B. die Temperatur eines Ortes zwischen den Extremen von 0 bis 30° und der relative Feuchtigkeitsgehalt der Luft zwischen 70 und 100 Proc. schwankt, geht es nicht an, zu erwarten, dass mit jedem Grade der steigenden Temperatur die Luftfeuchtigkeit um einen Grad steigen müsse, da der Sättigungspunkt von 100 Procent schon früher erreicht wird; weil ein Metall sich bei einem gewissen Wärmegrade in der ersten Minute um 10 Procent ausdehnt, in der zweiten Minute, bei anhaltend gleicher Erhitzung, aber

---

schen muss — die Leute aber trotzdem gedrängt leben. Solche Verhältnisse sind aber doch nur ausnahmsweise und vorübergehende. Wichtiger ist, dass viele Wohnungen nicht bloss in Folge der Wohlhabenheit wenig Kinder enthalten, sondern einfach deshalb, weil nicht mehr Kinder da sind. Wenn solche Familien der armen Classen dann auch Aftermiether aufnehmen und sich hierdurch die Ziffer der Wohndichtigkeit hebt, ist dies doch für die Ziffer der Kinderdichtigkeit belanglos, da es unter den Aftermiethern wenig unter 15jährige Kinder giebt.

nur mehr um 5 Procent, kann man nicht behaupten, dass die Wärme schwächer geworden; weil der Mensch im Laufe von 20 Jahren um einen Meter, also jährlich im Durchschnitte 5 cm wächst, kann man nicht erwarten, dass die Zunahme vom 19. bis zum 20. Jahre auch fünf Centimeter betrage u. dgl. mehr.

Um nun zu erfahren, welche Ergebnisse sich aus dem von Flügge so eindringlich detaillirten Material auf Grund der einfachen Frequenzberechnung ergäben, habe ich die in der erwähnten Tabelle enthaltenen 157 Angaben über die Diphtheriefrequenz nach den von Flügge aufgestellten acht Wohlhabenheitsgruppen classificirt. Hierbei gelangte ich dann zu folgendem Resultate:[1]

	Anzahl der Kinder	Anzahl der Diphtherie-erkrankungen 1886–90	Diphtherie-frequenz
I. (wohlhabendste) Gruppe .	3 041	199	6·54 Proc.
II. Gruppe	7 779	494	6·35 „
III. „	9 480	656	6·92 „
IV. „	15 858	1174	7·40 „
V. „	7 740	552	7·13 „
VI. „	9 319	673	7·22 „
VII. „	7 485	509	6·80 „
VIII. (ärmste) Gruppe	32 238	2036	6·32 „

Wie man sieht, sind die Frequenzziffern in den acht Wohlhabenheitsclassen ganz unbedeutend verschieden, ja ergiebt sich für die Extreme der ersten und achten Classe fast kein Unterschied, beziehentlich ist die Diphtheriefrequenz in dieser ärmsten Classe sogar um 3 Procent geringer als in der wohlhabendsten!

Ich glaube nach allem bisher Gesagten behaupten zu dürfen, dass die Methode der Intensitätsrechnung nicht nur keine irrige, sondern eine nothwendige sei; desgleichen, dass der Zusammenhang zwischen Armuth und Diphtherie noch immer weiterer Untersuchungen werth ist.

---

[1] Bei der Eintheilung der einzelnen Bezirke konnten die in der Tabelle angegebenen Ordnungszahlen der Wohndichtigkeit nicht ohne Aenderung übernommen werden: so fällt z. B. Gruppe 61 in Classe 8 (nicht 3), 63 in 4 (nicht 3), 65 in 3 (nicht 4), 66 in 5 (nicht 8) u. s. f.

[Aus dem Institut für allgemeine Pathologie zu Graz.]

Ueber die Mischinfection bei Diphtherie.

Klinische und experimentelle Untersuchungen.

Von

Dr. **Jakob Bernheim** (aus Zürich),
Volontärarzt der Kinder-Klinik zu Graz.

Neben der Zahl und der Virulenz der specifischen Krankheitserreger beeinflussen namentlich zwei Factoren noch den Verlauf und die Intensität einer Infectionskrankheit: die Disposition des Erkrankten und die den eigentlichen Urheber des Krankheitsprocesses begleitenden Mikroorganismen. Das letztere Moment ist seit den Untersuchungen Roger's und Bouchard's bei einer Reihe von Infectionen sowohl durch klinische Beobachtungen als auch durch Thierexperimente genauer erforscht und als bedeutungsvoll erkannt worden.

Auf die Bedeutung der Mischinfection bei Diphtherie haben zuerst Roux und Yersin (1) hingewiesen. Der Umstand, dass sie immer neben dem Diphtheriebacillus den Streptokokken des Erysipels ähnliche Kettenkokken in den Membranen fanden, veranlasste sie, experimentell den Einfluss dieses Streptococcus auf die Diphtherieinfection beim Meerschweinchen zu prüfen. Es gelang ihnen, nachzuweisen, dass derselbe — was sie a priori vermutheten — die Virulenz des Diphtheriebacillus erhöht, indem sie durch gleichzeitige Infection mit hochvirulenten Erysipelkokken und schwachvirulenten Diphtheriebacillen bei Meerschweinchen eine acute, mit dem Tode endende Diphtherie erzeugten, während die mit den Diphtheriebacillen allein geimpften Thiere nur locales Oedem und geringe Nekrose zeigten.

Im Anschluss an dieses Experiment stellen sie die Hypothese auf, dass sehr wahrscheinlich auch andere Mundbakterien von Einfluss auf die Virulenz des Diphtheriebacillus sein könnten. Eigene Untersuchungen darüber haben sie jedoch nicht angestellt.

Gestützt auf das Resultat der erwähnten Mischinfectionen legte von Schreider (9) Mischculturen von Diphtheriebacillen und Erysipelkokken an. Die Prüfung der aus den Mischculturen und der aus den Reinculturen des Diphtheriebacillus durch Alkohol gefällten Toxalbumosen ergab eine bedeutend höhere Virulenz der ersteren.

Im Laufe dieses Jahres, nachdem ich meine eigenen Untersuchungen schon längere Zeit fortgeführt hatte, sind nun noch zwei weitere Arbeiten über dasselbe Thema veröffentlicht worden. In einer kurzen Mittheilung publicirt Mya (12) Versuche über Mischinfectionen, welche er mit folgenden drei Bakteriengemischen am Meerschweinchen ausgeführt hat:

1. Diphtheriebacillus und Streptococcus pyogenes,
2. „ „ Pneumococcus,
3. „ „ Staphylococcus pyogenes aureus.

Auch er machte die Beobachtung, dass die gleichzeitige Infection mit Diphtheriebacillen und Streptokokken für Meerschweinchen viel virulenter ist, als diejenige mit Diphtheriebacillen allein. Die Injection von Diphtheriebacillen und Staphylokokken führte zu einer Zunahme des fibrinösen Exsudates, die Allgemeinerscheinungen waren jedoch nicht von intensiverer Natur. Die Einimpfung des Pneumococcus zusammen mit dem Diphtheriebacillus hatte, abgesehen von einer Zunahme des localen Exsudates, eine viel reichlichere Speichelsepticämie als gewöhnlich zur Folge, während die mit Pneumokokken allein inficirten Thiere am Leben blieben. Wurden die Meerschweinchen vor der Infection mit Diphtheriebacillen mit Staphylokokken geimpft, so beobachtete Mya, dass der Tod viel später eintrat, oder dass die Thiere der Infection überhaupt nicht erlagen.

Ferner veröffentlichte vor Kurzem Funk (13) Mittheilungen über die Bedeutung der Streptokokkenmischinfection bei Diphtherie. Auf Grund sehr exacter Untersuchungen kommt er zu dem Resultat, dass die gleichzeitige Injection von Streptokokken auf die Diphtheriebacillen im Sinne gesteigerter Giftbildung einwirke, dass dieser Einfluss jedoch nicht so beträchtlich, wie die Autoren bisher angenommen; Infectionsversuche mit Diphtherietoxin und Streptokokken lehrten ihn, dass die gleichzeitige Streptokokkeninjection Meerschweinchen nicht empfänglicher macht für ein constantes Diphtheriegift.

Durch die Arbeiten von Roux und Yersin angeregt, untersuchte Barbier (4) in einer grösseren Zahl von Diphtheriefällen die den

Löffler'schen Bacillus begleitenden Mikroorganismen. Durch die Vergleichung der bakteriologischen Befunde mit dem klinischen Bilde gelangt er dazu, zwei grosse Gruppen von Diphtherieerkrankungen zu unterscheiden: Angine toxique diphthéritique pure und Angine diphth. streptococcique. Der Verlauf der ersteren entspricht nach Barbier den Eigenschaften und den Wirkungen des Diphtheriebacillus allein, ohne Beimengung anderer Mikroben, derjenige der letzteren der sogenannten septischen Diphtherie. Barbier beschreibt drei den Diphtheriebacillus begleitende Kokken: [1]

1. Streptococcus α ist kleiner als der gewöhnliche Kettencoccus; seine Ketten in Bouillon sind länger; er bildet in derselben kleine Flocken, ohne sie zu trüben. Barbier hält ihn für einen zufälligen Begleiter des Diphtheriebacillus.

2. Streptococcus β kommt bei bösartigen Diphtheriefällen vor. In Bouillon wächst er ähnlich wie α.

3. Micrococcus γ begleitet fast immer den Diphtheriebacillus, kommt aber auch bei croupösen Anginen neben Streptokokken vor. Er kommt bald als Monococcus, bald in kurzen Ketten bis zu fünf Gliedern vor. Auf Blutserum bildet er nach 24 Stunden bereits deutlich wahrnehmbare, denjenigen des Diphtheriebacillus nicht unähnliche Colonieen. Aehnliches Wachsthum auf Agar. Auf beiden Nährböden nimmt er bald eine gelbliche Farbe an. In Gelatine wächst er langsam, ohne Verflüssigung. Das klinische Bild, in welchem er neben dem Diphtheriebacillus gefunden wurde, ist nicht so bösartig, als dasjenige mit dem Streptococcus β.

Martin (10) gelangt auf Grund seiner am Hôpital des enfants malades angestellten Untersuchungen zu ähnlichen Resultaten wie Barbier. Auch er sucht den klinischen Verlauf ausschliesslich durch den bakteriologischen Befund zu erklären und unterscheidet eine Angine diphtérique pure und Angine diphtérique avec associations microbiennes, wobei die letztere in zwei Gruppen zerfällt, je nachdem Streptokokken oder Staphylokokken den Diphtheriebacillus begleiten. Die Mischinfection mit Streptokokken bietet eine sehr ungünstige Prognose, die Staphylokokken-Mischinfection verläuft meist gutartig.

In den erwähnten Publicationen sind einzelne Punkte, welche auch in den Bereich der vorliegenden Untersuchungen gezogen wurden, z. Th. schon ausführlich behandelt worden, so von Barbier die Mikroorganismen, welche neben dem Löffler'schen Bacillus in den diphtherischen Membranen vorkommen. Da aber schon die Untersuchung der ersten Membranen lehrte, dass der weitaus grösste Theil der secundären Bakterien aus

[1] Citirt nach dem Referat von Escherich im *Jahrbuch für Kinderheilkunde.*

Streptokokken, und zwar aus verschiedenen Varietäten, besteht, und da dieses Verhältniss auch von Barbier, welcher allein bisher eine Trennung der einzelnen Arten versuchte, nur in unvollständiger Weise berücksichtigt wurde, so war, um für das experimentelle Studium der Mischinfection eine sichere Grundlage zu gewinnen, in erster Linie eine nochmalige Untersuchung dieser Frage geboten.

Die beiden Streptokokken α und β unterscheiden sich in ihrem Wachsthum in Bouillon, durch welches nach den Forschungen Kurth's (6) und Lingelsheim's (7) allein eine genügend sichere Differenzirung gelingt, zu wenig, um als zwei verschiedene Streptokokkenarten erkannt zu werden.

An die erste Aufgabe dieser Arbeit, in einer Anzahl von Diphtheriefällen die Membranen, namentlich mit Berücksichtigung der Streptokokken, bakteriologisch zu untersuchen, schloss sich unmittelbar der zweite Theil derselben, welcher den bakteriologischen Befund mit dem klinischen Krankheitsbild in Vergleich ziehen sollte — ein Thema, welches ebenfalls schon von Barbier (4), später von Martin (10) behandelt worden ist. Es handelte sich dabei hauptsächlich darum, nachzuprüfen, ob eine so strenge Scheidung in reine Diphtherie und Diphtherie mit Streptokokken- oder Staphylokokkenmischinfection, wie sie Barbier und Martin vorgenommen haben, berechtigt ist.

Nachdem die verschiedenen secundären Bakterien genauer bekannt und reingezüchtet waren, wurde schliesslich der Einfluss ihrer Stoffwechselproducte auf das Wachsthum und die Virulenz der Diphtheriebacillen einerseits, und die Wirkung der Mischinfection auf Meerschweinchen andererseits untersucht.

Was diesen Theil der Untersuchungen anbetrifft, so sind bis auf Mya nur Mischinfectionen mit Streptokokken, und zwar ausschliesslich mit hochvirulenten Streptococcus pyogenes-, bezw. Erysipelatis-Arten vorgenommen worden. Mya untersuchte ausserdem noch die Wirkungen der Mischinfection mit Staphylococcus pyogenes aureus und dem Pneumococcus. Die vorliegenden Untersuchungen umfassen ausser den erwähnten noch die anderen Bakterienarten, welche aus den Diphtheriemembranen gezüchtet wurden. Dabei fanden diejenigen, welche am häufigsten und in der grössten Zahl gefunden wurden, die grösste Berücksichtigung.

Endlich ist noch zu betonen, dass nur aus den Membranen stammende Mikroorganismen zu den Mischinfectionen herbeigezogen wurden, und diese wieder möglichst in dem Zustande, in welchem sie aus den Membranen gewonnen wurden — das heisst, ohne künstliche Steigerung ihrer Virulenz. Bei einer Bakterienart, welche wie die Streptokokken, grosse Schwankungen nicht nur in der Virulenz, sondern z. Th. auch in

culturellen Eigenschaften zeigt, war wenigstens a priori anzunehmen, dass auch die Vereinigung mit dem Diphtheriebacillus nicht immer dieselbe Wirkung hervorruft. Inwieweit sich diese Voraussetzung erfüllte, werden die unten ausführlich wiedergegebenen Versuchsprotokolle zeigen.

I. Die Mikroorganismen der Diphtheriemembranen.

Zur Gewinnung von Reinculturen wurde stets in folgender Weise vorgegangen. Mit ausgeglühter Ohrenpincette wurde ein Stückchen der Rachenmembranen gefasst, und hierauf, um den anhaftenden Schleim zu entfernen, in sterilisirtem Wasser ausgeschüttelt. Sodann wurde in einer sterilen Schale mit ausgeglühten Pincetten und Glasstäbchen die Membran zerrissen und zerquetscht und durch Zusatz von sterilem Wassser eine mehr oder weniger concentrirte Aufschwemmung bereitet, je nach der Zahl der in den Membranen vorhandenen Mikroorganismen. Aus der Aufschwemmung wurden jedes Mal mit je einer Oese zwei Blutserum-Agarplatten, eine Agarplatte und zwei Gelatineplatten gegossen. Serum- und Agarplatten wurden im Brütofen, die Gelatineplatten im Thermostaten gehalten. Die ersteren wurden nach 24 bis 48 Stunden, die Gelatineplatten nach 4 bis 5 Tagen untersucht und sogleich zur Gewinnung von Reinculturen verwendet, indem stets eine grössere Zahl von Colonieen in Bouillonröhrchen überimpft wurde.

A. Streptokokken.

Die kettenbildenden Kokken der Diphtheriemembranen sind schon öfters der Gegenstand bakteriologischer Untersuchungen gewesen; so wurden von Löffler (1), Barbier (4), Kurth (6), v. Lingelsheim (7) u. A. aus Diphtheriemembranen gezüchtete Streptokokken beschrieben. Eine Trennung der Kettenkokken bei Diphtherie in verschiedene Arten versuchte, wie oben erwähnt, nur Barbier, während die übrigen Autoren im Laufe andere Ziele verfolgender Untersuchungen sich einzelne Streptokokkenarten aus den Membranen herauszüchteten.

Bei der Gruppirung der von mir gezüchteten Kettenkokken habe ich mich aus praktischen Gründen an das Schema der Streptokokken gehalten, welches Behring (8) auf Grund der Untersuchungen v. Lingelsheim's und Kurth's aufgestellt hat. Nach Behring ist nur das Wachsthum in der Bouillon zur Differenzirung zu gebrauchen; Unterschiede, welche sich beim Wachsthum auf Gelatine oder Agar, bei verschiedenen Zusätzen zu den Nährböden u. s. w. ergeben, hält er nicht für genügend zuverlässig.

Da ich für das Studium der Symbiose und des Antagonismus einerseits, und dasjenige der Mischinfection andererseits hauptsächlich auf Bouillonculturen angewiesen war, so wandte ich diesen von Anfang an meine Aufmerksamkeit zu, legte aber auch meist Agarstrich- und Gelatinestichculturen an. Die ersteren sind zur Controle der Bouillonculturen nicht zu umgehen. Es zeigte sich nämlich wiederholt, dass ich auf der schiefen Agarfläche eine Mischcultur von zwei Streptokokken, einem longus und einem brevis, — meist waren nur wenige Longuscolonieen zwischen den dichtgedrängten des Strept. brevis gelagert — vor mir hatte, trotzdem die Bouilloncultur von einer isolirten, kleinen Colonie der Serumagarplatte abgeimpft war. — Der Grund liegt wohl darin, dass bei dem dickerflüssigen, oft kleine Coagula geronnenen Serums enthaltenden Serumagar die Isolirung der einzelnen Diplokokken, welche selbst vielleicht noch durch Fibrinfäden zusammengehalten werden, schwerer gelingt, als bei dem dünnerflüssigen, einfachen Agar. — Wenn auch die Reinculturen auf Agarstrich keine zur Differentialdiagnose genügenden Unterschiede aufweisen, so liess doch eine Agarstrichcultur, welche mit einer Oese Bouilloncultur, die zwei verschiedene Streptokokken enthielt, angelegt worden, die Mischcultur erkennen in den Fällen, wo Longuscolonieen sich in einer Bouilloncultur des Streptococcus brevis vorfanden. Nach 24 Stunden sind allerdings die Colonieen längs des Impfstriches noch alle gleich, sehr klein, kaum wahrzunehmen. Nach 3 bis 4 Tagen sieht man aber in der aus dicht an einander gelagerten Breviscolonieen gebildeten, grauen, transparenten Auflagerung einige grössere, hellgraue, undurchsichtige Colonieen. Die nachträgliche Controle der Bouillonculturen ergab dann auch, dass neben dem sandförmigen, locker zusammenhängenden Satz, welcher dem Streptococcus brevis entspricht, noch schleimige, fadenziehende Wolken sich am Boden der Eprouvette angesammelt hatten. — Die Gelatinestichculturen sind schon deshalb zu empfehlen, weil im Gelatinestich sich bekanntlich die Streptokokken am längsten lebensfähig erhalten. Eier- und Kartoffelculturen, welche eine Zeit lang angelegt wurden, bieten keine besonderen Vortheile. Eiculturen sind in doppelter Beziehung bemerkenswerth. Erstens erhalten sich auf ihnen die Streptokokken verhältnissmässig lange übertragbar, und zweitens gelang es mit ihnen, manchmal Streptokokken, welche die Bouillon intensiv trübten, in solche umzuzüchten, welche keine Trübung mehr erzeugten. Endlich wurden noch Milchculturen angelegt; auch diese sind nicht zur Differentialdiagnose zu gebrauchen, indem dieselbe Streptokokkenart die Milch fällen kann oder nicht. Auch die Säureproduction, bezw. der Grad derselben ist bei ein und derselben Streptokokkenart keine constante Grösse, und deshalb ebenfalls nicht zur Differenzirung zu verwerthen. Von einer genaueren Bestimmung der

Säureproduction wurde abgesehen, nachdem Versuche mit Lakmusmolke fehlgeschlagen hatten; auf den Grad derselben wurde aus der geringeren oder stärkeren Röthung des blauen Lakmuspapieres geschlossen. Da die Bouillon stets auf einen solchen Alkalescenzgrad eingestellt wurde, dass sie blaues Lakmuspapier nicht mehr röthete, gab diese Methode immerhin genügenden Aufschluss über die Säurebildung.

Die Bouillon wurde ohne Zuckerzusatz hergestellt; als feste Nährböden dienten erstarrtes Rinderblutserum; 2 Procent Agar mit Zusatz von 0·5 Procent Traubenzucker und 5 Procent Glycerin; 10 Procent und 15 Procent Gelatine mit 0·5 Procent Zuckerzusatz; gekochte Eier und Kartoffeln; als flüssige ausser der Bouillon noch Milch.

1. Streptococcus brevis

wurde unter 11 Fällen 8 Mal gefunden. Er unterscheidet sich wesentlich von dem Strept. brevis, welcher von Lingelsheim (7) beschrieben worden ist.

Auf Agarplatten stellen sich die tiefliegenden Colonieen dar als kleinste, grauweisse Pünktchen; auf Serumagarplatten finden sich neben den feinen Pünktchen auch noch grössere Colonieen. An der Oberfläche beider Nährböden bildet er flache, kreisrunde, sehr zarte Colonieen mit grauweissem Kern und grauer, transparenter Peripherie. Die tiefen Colonieen der Agarplatten, sowie der Kern der oberflächlichen erscheinen unter dem Mikroskop als länglichovale Körper mit unregelmässigen, oft eckig vorspringenden, aber scharfen Rändern. Sie sind feingekörnt und von gelbbrauner Farbe. Die Begrenzung der oberflächlichen Colonieen ist nicht scharf, die Peripherie löst sich in schlangenförmige, meist in der Richtung des Radius in den Agar vordringende Ketten auf. Da die langen Streptokokken bekanntlich sehr ähnliche Colonieen bilden, lassen sich die eben geschilderten Merkmale zur Diagnose nicht verwerthen. Werden Bouillonröhren mit diesen Colonieen geimpft, so erscheint die Bouillon nach 24 Stunden entweder gleichmässig getrübt, mit sandförmigem Satz am Boden, welcher beim Schütteln sich vollständig in der Bouillon auflöst, oder sie ist noch klar geblieben und zeigt einen spärlichen, schleimigen Bodensatz. Nach weiteren 24 Stunden tritt aber auch in den anfangs klar gebliebenen Röhren diffuse Trübung auf, der Satz am Boden hat sich etwas vermehrt, ist schleimig-sandförmig und löst sich beim Schütteln völlig in der Bouillon auf. Nach 1 bis 2 Wochen hat sich die Bouillon in allen Röhren wieder geklärt; die die Trübung hervorrufenden Stäubchen haben sich langsam zu Boden gesenkt. Die Reaction der Bouillon ist schon nach 24 Stunden amphoter geworden und zwar so, dass das blaue Lakmuspapier stärkere Röthung zeigt, als das rothe gebläut wird.

Die Colonieen der Agarplatte bestehen meist aus Diplokokken, diejenigen der Agarserumplatten, sowie der Bodensatz der Bouillon aus Diplokokken und kurzen Ketten; die letzteren überwiegen in der Bouillon. Die Form der Diplokokken ist häufig oval. — Wird von der Bouilloncultur eine Oese auf Agar gestrichen, so bildet sich in 24 Stunden eine kaum sichtbare, graue, durchscheinende Auflagerung, welche sich unter der Lupe als aus kleinsten, dicht aneinandergelagerten Tröpfchen zusammengesetzt erweist. Die Colonieen werden in der Folge nicht mehr grösser. Mit einer Oese Bouilloncultur geimpfte Milch zeigt nach 2 Tagen beginnende Gerinnung, nach 3 bis 4 Tagen ist dieselbe vollendet. Der Streptococcus brevis stirbt sehr rasch ab. Nach 3 bis 4 Tagen gelingt weder vom Agar, noch aus der Bouillon die Uebertragung; etwas länger hält er sich auf Eiern, wo er nach 6 bis 8 Tagen noch lebensfähig sein kann. Die Eicultur erscheint als sehr zarte, aus weissen Tröpfchen bestehende Auflagerung, die jedoch etwas üppiger ist, als die Agarstrichcultur, und mikroskopisch aus Kokken, Diplokokken und kurzen Reihen besteht. Wird vom Ei auf Bouillon geimpft, so kann diese nach 24 Stunden wieder dieselbe Trübung zeigen, wie die Ausgangscultur. In einigen Fällen jedoch war durch das Wachsthum auf dem Ei die Fähigkeit, die Bouillon zu trüben, verloren gegangen, die Bouillonculturen blieben dauernd klar; der Bodensatz war kleinflockig-schleimig geworden und löste sich beim Schütteln entweder völlig in der Bouillon auf, oder es blieben einzelne Flocken ungelöst. Auch die Säureproduction hatte sich geändert; die Reaction der Bouillon blieb alkalisch. Der Bodensatz zeigte längere Ketten, als in der sauren Bouillon. Wird von dieser Bouillon in Milch geimpft, so gerinnt dieselbe wieder in 3 bis 4 Tagen, trotzdem erstere alkalisch bleibt. Bringt man nun eine Oese voll Milchcultur in Bouillon, so zeigt diese nach 24 Stunden wieder Trübung und amphotere Reaction. Durch die Züchtung in der Milch hat der Streptococcus sowohl die Fähigkeit die Bouillon zu trüben als auch die stärkere Säureproduction wieder erlangt. Die Agarcultur der alkalischen Bouillon unterscheidet sich dadurch von der amphoteren, dass sich bei der ersteren von einander getrennte, viel weniger zahlreiche Colonieen bilden, welche dagegen einen grösseren Umfang erreichen; ein Umstand, welchen Lingelsheim für bedeutungslos hält und mit Recht zurückführt auf die Lagerung der Kokken in der Bouilloncultur. Das Aussehen dieser Colonieen entspricht demjenigen der oberflächlichen auf den Agar- und Agarserumplatten. Wird von der Bouilloncultur auf Kartoffeln geimpft, so findet man nach 6 bis 8 Tagen kleine, weisse Körnchen, welche aus Diplokokken und Kokken zusammengesetzt sind, die sehr häufig keulen- und bisquitförmige Degenerationsformen zeigen. — Im Gelatinestich kommt es nur zu

spärlichem Wachsthum in Form kleinster, weisser Pünktchen, welche sich nur wenig vergrössern. Häufig bleibt der Impfstich steril; auch auf der Kartoffel gelingt die Cultur nicht jedesmal. — Die Virulenzprüfungen wurden an weissen Mäusen vorgenommen; die Thiere bekamen 0·2 bis 0·5 ccm 24 bis 48 Stunden alter Bouilloncultur unter die Rückenhaut injicirt, meist kam es zu keiner sichtlichen Erkrankung. Nur einmal führte die Injection von 0·2 ccm einer 2 Tage alten Bouilloncultur[1] zu einer vorübergehenden Erkrankung. Die Maus war einige Tage matt, hatte verklebte Augen, erholte sich aber dann wieder. An der Injectionsstelle bildete sich ein kleiner Abscess, welcher sich in ein längere Zeit eiterndes, kleines Geschwür umwandelte.

Die Diphtheriemembranen, aus welchen der Streptococcus brevis gezüchtet wurde, zeigten mikroskopisch neben den Diphtheriebacillen Diplokokken, welche häufig von einem hellen Hof umgeben waren, niemals aber eine deutliche Kapsel besassen.

Trotzdem unterliegt es wohl kaum einem Zweifel, dass der eben beschriebene, kurze Streptococcus nahe verwandt, wenn nicht identisch ist mit dem Fränkel'schen Diplococcus pneumoniae.

2. Streptococcus longus.

a) Die Bouillon trübende Formen wurden in 3 Fällen gefunden. Zu ihnen wurden nur diejenigen Formen gezählt, welche bei starker Trübung der Bouillon schleimig-fadenziehenden oder schleimig-flockigen Satz zeigten, der sich aus langen, bis über 100 Glieder zählenden, flach geschlängelten Ketten zusammensetzte. Die Trübung bestand aus feinsten Stäubchen und gröberen Flocken, und pflegte nach 1—2 Wochen zu schwinden, indem sich die Stäubchen und Flocken langsam zu Boden senkten.

Im Gelatinestich wachsen sie ähnlich, aber viel üppiger als der Streptococcus brevis. Auf Kartoffeln gehen sie in Form weisser Körnchen an, in welchen mikroskopisch viele stäbchen- und bisquitförmig aufgetriebene Kokken zu sehen sind. Auf Eiern gutes Wachsthum. Die Milch wurde von einzelnen hierher gehörenden Streptokokken schon nach 24 Stunden gefällt, andere wieder liessen sie flüssig. Bei einem aus dem Fall Rauch[2] gezüchteten, die Bouillon stark trübenden und die Milch fällenden Streptococcus longus, wurde dieselbe Veränderung nach der Züchtung auf Eiern beobachtet, wie sie beim Streptococcus

[1] Aus Fall Oswald, a. a. O.

[2] A. a. O.

brevis beschrieben worden ist. Die von den Eiern abstammenden Bouillonculturen blieben klar und alkalisch; wurden mit denselben aber Milchröhren beschickt, so kam es in denselben wieder zur Gerinnung und die aus ihnen geimpften Bouillonröhren zeigten Trübung und amphotere Reaction. Eine zweite Uebertragung auf Eier hatte nicht mehr denselben Erfolg, indem jetzt auch die von ihnen abstammenden Bouillonröhren stets Trübung zeigten. Bei einem anderen die Bouillon stark trübenden Streptococcus longus, welcher die Milch nicht fällte, die Bouillon aber zu amphoterer Reaction brachte, hatte die Eicultur keinen Einfluss auf das Wachsthum in der Bouillon.

Worauf dieses Verhalten beruht, kann vorläufig nicht erklärt werden; weitere Untersuchungen in dieser Richtung werden noch angestellt werden.

Einer der Streptokokken dieser Gruppe erwies sich für Mäuse virulent. So ging eine mit dem Bodensatz einer 2 Tage alten Bouilloncultur (Fall Piateck) geimpfte Maus nach $1^1/_2$ Tagen zu Grunde. Im Herzblut, in Milz- und Lebersaft waren vereinzelte Colonieen des Streptococcus nachzuweisen. Aus einem zweiten Fall (Stuiser) stammende Streptokokken führten in Dosen von 0·1 und 0·2 ccm zu einer vorübergehenden Erkrankung der Mäuse. Die Augen waren einen Tag lang verklebt, dann erholten sich die Thiere aber wieder. An der Impfstelle kam es zur Bildung eines Abscesses. Aus einem dritten Fall (Rauch) endlich führten 0·2 ccm zu keiner Störung.

b) Die Bouillon nicht trübende Formen begleiteten am häufigsten den Diphtheriebacillus; sie wurden in 10 Fällen zum Theil in grösserer Zahl nachgewiesen. — In diese Gruppe gehörende Streptokokken sind von den Autoren meist als den Diphtheriebacillus begleitende Streptokokken beschrieben worden. So wachsen die von Löffler (1) beschriebenen Kettenkokken als kleine, feingekräuselte Flöckchen in der sonst klaren Flüssigkeit; auch Streptococcus α und β von Barbier (4) und die von Lingelsheim (7) aus vier Diphtheriefällen gezüchteten Exemplare wuchsen ohne Trübung der Bouillon.

α) Mit schleimigem, weichem Bodensatz. Die Bouillon blieb meist völlig klar, indem die Streptokokken sich am Boden der Eprouvette als dicke, weisse Wolke ansammelten, oder es kam zu der Wachsthumsform, wie sie Löffler beschrieben hat; die Flöckchen pflegten sich jedoch rasch zu Boden zu senken. In einzelnen Röhren trat am zweiten oder dritten Tag eine leichte diffuse Trübung auf, auch wenn sie von Culturen abstammten, welche die Bouillon klar gelassen hatten. Auf Agar und Eiern gingen sämmtliche Arten an, auf Kartoffeln zeigten einzelne kein Wachsthum. Die meisten wuchsen auch auf diesem Nährboden,

allerdings sehr langsam, erst nach 6 bis 8 Tagen waren kleine, weisse Körnchen bemerkbar, welche mikroskopisch die oben schon beschriebenen Degenerationsformen zeigten. Wurden davon Bouillonculturen angelegt, so zeigten diese wieder die typische Streptokokkenform. Die Milch brachten einzelne zur Gerinnung, andere nicht. Die Reaction der Bouillon wurde bald mehr, bald weniger geändert; es riefen auch solche Formen amphotere Reaction hervor, welche die Milch nicht fällten. Das mikroskopische Bild war stets das von Kurth (6) beschriebene. Kein einziger Streptococcus dieser Gruppe erwies sich als virulent; es wurden in 4 Fällen Mengen von 0·05 (aspirirter Bodensatz) bis 0·2 ccm weissen Mäusen subcutan injicirt, ohne dass dadurch ein Thier sichtlich erkrankte.

β) Streptokokken mit haut-, schuppen- oder bröckelförmigem Satz wurden in 6 Fällen gefunden. Diese von Kurth (6) zuerst beschriebene und scharf von den anderen Kettenkokken abgegrenzte Art wurde von dem genannten Autor ausschliesslich bei Scharlach gefunden. Lingelsheim (7) beobachtete bei seinen Streptokokkenuntersuchungen hier und da Wachsthum „in mehr oder weniger consistenten Flöckchen oder Bröckelchen, die auch bei stärkerem Schütteln nur wenig Neigung haben, sich zu zertheilen.“ Er fand diese „Neigung zur Bildung von Conglomeraten“ namentlich bei frisch aus dem Thierkörper gezüchteten Streptokokken. Endlich betont er, dass diese Eigenthümlichkeit ohne wesentliche Aenderung der sonstigen Beschaffenheit sich verlieren kann, und dass andererseits in manchen Culturen eine festere Vereinigung erst später eintritt. — Behring (8) führt als Fundort der Streptokokken, welche Schüppchen oder Bröckelchen bilden, die Scarlatina (Kurth) und einen schweren Fall von Pyämie an.

Ueber das Vorkommen von Conglomeratusformen bei Diphtherie ist, ausser durch die eben erwähnten Angaben Lingelsheim's, bis jetzt nichts bekannt geworden. Um so auffallender war es für mich, dass in einem so grossen Procentsatz der von mir untersuchten Fälle Streptokokken vorkamen, welche genau das von Kurth geschilderte, typische Wachsthum in der Bouillon zeigten. Die Haut war entweder schon nach 24 Stunden gebildet, und vergrösserte sich in den folgenden Tagen nur noch durch Dickenwachsthum, oder es fand sich 24 Stunden nach der Impfung am Boden der Eprouvette eine schleimige Wolke, welche sich aber jetzt schon von den Streptokokken der vorhergehenden Gruppe dadurch unterschied, dass sie stets ungleich cohärenter und zäher war, als der Bodensatz der letzteren und sich beim Schütteln nicht völlig zertrümmern liess, wobei es ausserdem nicht zu einer Trübung der Bouillon kam. Nach 48 Stunden hat die Consistenz des Satzes noch mehr zuge-

nommen, der Bodensatz bildet jetzt eine dicke, zottige Haut. — Wird von Bouillon auf Agar geimpft, so bilden sich, der unvollständigen Zertrümmerung entsprechend, meist nur vereinzelte Colonieen von verschiedener Grösse. Im Gelatinestich wächst der Streptococcus conglomeratus in Form isolirter, weisser Punkte; die von Kurth als charakteristisch bezeichnete Braunfärbung der Gelatine konnte ich nicht beobachten. Sehr häufig blieb der Impfstich steril, überhaupt war der Streptococcus conglomeratus sowohl auf Agar als auch auf Gelatine schwerer zum Wachsthum zu bringen, als die übrigen Gruppen des Streptococcus longus. — Auf Kartoffeln versagte die Cultur häufig; einige Male jedoch bildeten sich kleine weisse Körnchen, deren Consistenz etwas fester war, als diejenige der übrigen Longusarten. — Auf Eiern gedeiht der Streptococcus conglomeratus gut. — Die Milch brachten einzelne Arten zur Gerinnung, andere nicht. Die Reaction der Bouillon wurde nicht immer in demselben Grade geändert; bald kam es zu stärkerer, bald nur zu sehr geringer Säurebildung. — In der Virulenz unterschieden sich unsere Conglomeratusformen von denjenigen Kurth's in so weit, dass keine einzige derselben, auch wenn die ganze Haut injicirt wurde, weisse Mäuse tödtete; ja, es kam überhaupt niemals zu einer sichtlichen Erkrankung der Versuchsthiere. Da aber von den 5 von Kurth aus 4 Scharlachfällen gezüchteten Conglomeratusculturen sich eine weissen Mäusen gegenüber ebenfalls als völlig wirkungslos erwies, eine zweite nicht ausnahmslos tödtete, so bietet der Mangel der Virulenz keinen genügenden Grund, die eben beschriebenen Streptokokken vom Streptococcus conglomeratus Kurth's zu trennen.

B. Staphylokokken.

Die Staphylokokken traten, was die Zahl und die Häufigkeit ihres Vorkommens in den Diphtheriemembranen anbetrifft, weit hinter den Streptokokken zurück. Den überwiegenden Theil der Colonieen auf sämmtlichen Platten bildeten Diphtheriebacillen und Streptokokken; nur vereinzelte Colonieen, meist auf den Gelatineplatten auftretend, waren von Staphylokokken gebildet. Es blieb dieses Verhältniss stets dasselbe, ob es sich um frisch gebildete oder schon ältere, mürbe Membranen handelte, ob die Membranen aus leichten oder schweren Diphtheriefällen stammten. Fälle, wie sie Martin (10) beschreibt, wo der Diphtheriebacillus nur von Staphylokokken begleitet war — der betreffende Coccus ist nicht genauer beschrieben — kamen mir nicht zur Beobachtung. Vielleicht tragen die verschiedenen Untersuchungsmethoden daran Schuld. Martin legte nie Platten an, sondern impfte stets direct aus dem Rachen auf schiefe Blutserumflächen.

Sämmtliche Staphylokokken verflüssigten die Gelatine.

Coccus a wurde in zwei Fällen gefunden.

Gelatinestich. 24 Stunden nach der Impfung findet man längs des Stiches weisse Punkte, welche in den nächsten Tagen zu einem zusammenhängenden Band confluiren. Vom 3. bis 4. Tage an beginnt sich die Gelatine am Eingang die Stichkanales cylinderförmig einzuziehen; nach 5—6 Tagen hat sich ein etwa 5 mm tiefer, streichholzdicker Verdunstungscylinder gebildet, dessen Wände mit weissen Colonieen ausgekleidet sind. Derselbe vergrössert sich in den folgenden Tagen sowohl im Breiten- wie im Tiefendurchmesser; zugleich entsteht an seinem unteren Ende ein anfangs schmaler Trichter verflüssigter Gelatine, in welchem feine Stäubchen suspendirt sind. Der Verflüssigungstrichter vergrössert sich langsam, so dass nach 5 Wochen die Gelatine zum grössten Theil verflüssigt ist. An der Oberfläche schwimmt dann ein dünnes, schleimiges, weisses Häutchen, während sich an der Spitze des Trichters körniger, weisser Satz angesammelt hat.

Im Agarstich Wachsthum längs des ganzen Impfstiches. An der Oberfläche bildet sich ein milchweisser Rasen, welcher später im Centrum einen gelblichen Ton annimmt und glatt bleibt. Auf schiefem Agar bildet sich eine 2—3 mm den Impfstrich überschreitende, lackartig glänzende, weisse Auflagerung, welche im Centrum bald gelbliche Verfärbung zeigt. Auf Kartoffeln wächst der Coccus als flache, trockene, schmutziggraue Auflagerung; auf Eiern als dünner, glänzender, weisser Belag. Die Milch fällt er in 1—2 Tagen. Die Bouillon wird nach 24 Stunden intensiv getrübt; am Boden des Reagensglases findet sich anfangs wenig grauweisser Satz, welcher nach einer Woche schon einen dicken, schleimigen Faden bildet, der fest am Boden der Eprouvette haftet. Die Reaction der Bouillon bleibt alkalisch; der Alkalescenzgrad nimmt sogar zu. Die Trübung der Bouillon bleibt in den meisten Röhren bestehen.

In der Bouillon sind die Kokken meist zu zweien gelagert, in der Gelatine, auf Eiern, Kartoffeln und Agar in Haufen. Die Virulenz wurde nicht geprüft.

Coccus b (Staphylococcus pyogenes albus?) wurde einmal gefunden.

Gelatinestich (15 proc. Gelatine). Nach 24 Stunden findet man ein weisses Band längs des Impfstiches; nach 48 Stunden beginnt das obere Ende sich trichterförmig einzuziehen; in den folgenden Tagen bildet sich unter dem Verdunstungstrichter ein anfangs zündholzdicker Verflüssigungscylinder, welcher rasch sowohl in die Breite als in die Tiefe wächst, so dass nach 7 Tagen ein dicker Strumpf verflüssigter Gelatine sich bis zum Boden der Eprouvette erstreckt. Die verflüssigte Gelatine

ist stark getrübt, an der Oberfläche derselben schwimmt ein dünnes, weisses Häutchen; am Boden sammelt sich körniger, weisser Satz an. Nach 9 Tagen ist die Gelatine völlig verflüssigt.

Die Agarstrichcultur besteht aus einer milchweissen, nach 24 Stunden den Impfstrich $^1/_2$ mm überschreitenden, lackartig glänzenden Auflagerung, welche breiter wird und nach 2—3 Wochen trockene Oberfläche zeigt mit reinweissem Centrum und grauweisser Peripherie. Auf der Kartoffel bildet der Coccus anfangs eine reinweisse, später schmutzigweisse, trockene Auflagerung. Die Milch wird von ihm in 48 Stunden vollständig gefällt. In der Bouillon wächst er mit starker Trübung und Bildung eines weissen, schleimig-flockigen Satzes. Die Bouilloncultur zeigt amphotere Reaction, bläut aber rothes Lakmuspapier stärker. Die Virulenz wurde nicht geprüft.

Coccus c umfasst eine Gruppe von Staphylokokken, welche alle die Gelatine langsamer verflüssigen, als die vorhergehenden. Sie selbst unterscheiden sich nur darin von einander, dass die Verflüssigung bei den einen etwas langsamer vorwärts schreitet und auch später eintritt, als bei den anderen. Dagegen vermögen alle nicht, die Milch zur Gerinnung zu bringen; alle wachsen sehr schlecht und sehr langsam auf Kartoffeln; bilden im Agarstich an der Oberfläche einen grauweissen Rasen, welcher später körnig wird, und wachsen nur in der oberen Hälfte des Impfstiches, zeichnen sich also durch ein gewisses Luftbedürfniss aus. — Sie wurden in 3 Fällen gefunden.

Gelatinestich. 24 Stunden nach der Impfung findet man ein weisses Band längs des Stiches; vom 2. bis 3. Tage an bildet sich ein wenige Millimeter tiefer, streichholzdicker Verdunstungscylinder, dessen Wände, namentlich bei langsamer Verdunstung, anfangs vollständig von weissen Colonieen ausgekleidet sind. Unterhalb des Cylinders kommt es in dem einen Falle schneller, im anderen etwas langsamer zur Bildung eines schmalen Trichters verflüssigter Gelatine, in welcher theils feinste Stäubchen, theils grössere, weisse Körnchen suspendirt sind. Am Boden dieses Trichters sammelt sich gelbweisser, körniger Satz an, während an der Oberfläche eine weisse, schleimige Haut schwimmt. Nach 4 Monaten hat die Verflüssigung noch nicht den Boden des Reagensglases erreicht.

Agarstich. An der Oberfläche weisser, feuchtglänzender Rasen, im Impfstich Wachsthum nur in der oberen Hälfte. Nach einigen Wochen zeigt der Rasen Körnung.

Agarstrich. Nach 24 Stunden bläulichweisses, lackartig glänzendes, 1—2 mm den Impfstrich überschreitendes Band, dessen Oberfläche später Körnung zeigt.

Auf der Kartoffel kam es im Brütofen zu keinem Wachsthum; im Thermostaten traten nach $1^1/_2$ Wochen kleine, etwas über stecknadelknopfgrosse, weisse Körnchen auf. Die Milch gerinnt nicht. Auf Eiern gedeiht der Coccus gut in Form einer weissen Auflagerung. Die Bouillon ist nach 24 Stunden mehr oder weniger getrübt, am Boden der Eprouvette findet sich anfangs bald lockerer, bald fadenziehender Satz; nach 1 bis 2 Wochen bildet er stets einen dicken, schleimigen Faden. Die Bouillon klärt sich in einem Theil der Röhren wieder, in einem anderen bleibt sie trüb. Die Virulenz wurde an der Kaninchenhornhaut geprüft. Durch Infection mit einer kleinen Menge einer Agarstrichcultur kommt es zur Bildung einer Hornhautpustel mit Reizung der Iris, Schwellung der Lider und schleimig-eitriger Secretion der Conjunctiva.

Nahe verwandt mit dieser Gruppe sind zwei Staphylokokken (c'), welche sich aber darin von den vorhergehenden unterscheiden, dass sie 1. die Milch fällen, der erste in 4 bis 6, der zweite in 14 Tagen; 2. die Bouillon anfangs klar lassen unter Bildung eines dicken, schleimigen Fadens, welcher dem Boden der Eprouvette anklebt. Nach einigen Tagen kommt es auch hier zur Trübung der Bouillon.

In einem Fall von septischer Diphtherie fanden sich auf der Gelatineplatte vereinzelte Colonieen eines Diplococcus (d), welcher nur bei Zimmertemperatur oder im Thermostaten gedeiht. Er wächst auf der Gelatine unter sehr langsamer Verflüssigung; im Agarstich nur in der oberen Hälfte des Impfstiches, auf der Oberfläche bildet er einen schmutziggrauen Rasen; auf Eiern wächst er gut, auf Kartoffeln schlecht als gelbweisse, schleimige Auflagerung. In der Bouillon wächst er unter Trübung und Bildung eier dicken, graugelben Haut. In der Bouillon ist er meist als Diplococcus, seltener in kurzen Reihen gelagert; auf festen Nährböden in Haufen, doch auch als Diplococcus und in kurzen Reihen. Für weisse Mäuse ist er nicht virulent.

Endlich sind noch einige Sarcineformen zu erwähnen, welche ganz vereinzelt sich auf wenigen Platten vorfanden.

C. Bacillen.

Neben dem Diphtheriebacillus, über dessen Virulenz der folgende Abschnitt zu vergleichen ist, wurde in einem Falle noch der Pseudodiphtheriebacillus gefunden, welcher sich namentlich durch sein ungleich üppigeres Wachsthum auf Agar und Gelatine und den völligen Mangel der Virulenz vom Löffler'schen Bacillus unterschied.

II. Beschreibung der untersuchten Fälle.

Von den auf die Diphtherieabtheilung des Grazer Anna-Kinderspitales aufgenommenen Kindern wurden von Mitte Januar 1894 bis Mitte Juni 1894 12 theils leichte, theils schwere Fälle zur bakteriologischen Untersuchung herangezogen. In 11 Fällen handelte es sich um echte Diphtherie, im 12. Falle um eine durch Streptokokken hervorgerufene diphtherieähnliche Angina. Von den 11 Diphtheriepatienten starben 3, einer davon an septischer Diphtherie. Tracheotomirt wurden 6, geheilt davon 4.

Um den Virulenzgrad der Diphtheriebacillen zu bestimmen, wurde stets die Methode angewendet, welche von Klemensiewicz und Escherich (5) angegeben worden ist. Nach ihren Untersuchungen ist das Verhältniss der injicirten Bouillonmenge, welche in 3 bis 4 Tagen sicher den Tod herbeiführt, zu dem Körpergewicht des inficirten Thieres ein guter Maasstab zur Bestimmung des Virulenzgrades. Je geringer bei gleichem Gewichte der Thiere die Menge der 24 Stunden alten Bouilloncultur ist, um so höher ist die Virulenz der Bacillen. Ein starker Virulenzgrad kann dann angenommen werden, wenn 0·05 Procent des Körpergewichtes oder eine noch geringere Menge der Bouilloncultur genügt, um ein Meerschweinchen in der erwähnten Zeit zu tödten.

1. Marie Piateck; 2 Jahre alt.

Aufnahme: 11./I. 94. Entlassung: 9./II. 94. Ist seit 12 Stunden krank.

a) Fieber: am 11./I. 94 bis 38·7, von da an fieberfrei. b) Harn stets eiweissfrei. c) Submaxillardrüsen: etwas geschwollen. d) Nase: frei. e) Kehlkopf: frei. f) Lungen: frei.

g) Rachen: kein Schluckweh.

Am 12./I. 94. Rachen dunkel geröthet, Tonsillen nur wenig geschwollen; auf denselben disseminirte, milien- bis linsengrosse Beläge von grauweisser Farbe, ziemlich fest haftend, wenig erhaben. Uvula, Epiglottis und hintere Rachenwand frei.

Am 15./I. 94. Seit zwei Tagen kleine, weissliche Auflagerungen auf Gaumenbogen und Uvula.

Am 23./I. 94. Seit zwei Tagen keine Beläge, heute ein neuer auf der rechten Tonsille.

Am 27./I. 94. Kein Belag.

Am 31./I. 94. Auf der linken Tonsille eine Anzahl neuer, kleiner, weisser Auflagerungen.

Am 8./II. 94. Der letzte Rest von Belägen geschwunden.

Mikroskopischer Befund. Am 12./I. 94. Diphtheriebacillen zahlreich, stark überwiegend; wenige Diplokokken und in Haufen gelagerte Kokken.

Am 15./I. 94. Diphtheriebacillen mässig zahlreich, überwiegend; vereinzelte Diplokokken.

Am 23./I. 94. Diphtheriebacillen sehr zahlreich, Kokken und Diplokokken ebenfalls.

Am 31./I. 94. Diphtheriebacillen, Kokken und Diplokokken in grosser Zahl.

Bakteriologischer Befund.[1] Am 12./I. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Neben sehr zahlreichen Colonieen von D. B. reichliche von Streptokokken; meist Str. l. b., wenige Str. br., Str. l. a. und Str. congl.

Gelatineplatten: Coccus *c*, auf jeder Platte 2 bis 3 Colonieen, daneben zahlreiche, kleinste, punktförmige Colonieen, welche nicht untersucht wurden.

Am 15./I. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Keine Str. br., sonst wie am 12./I. 94.

Am 23./I. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Keine Str. congl., sonst wie am 12./I. 94.

Am 31./I. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Massenhaft Colon. von D. B. Die Streptokokkencolonieen wurden nicht untersucht.

Virulenzprüfung.

Herkunft der Cultur	Nummer	Gewicht	Menge der injicirten Bouilloncultur		Erfolg der Infection
			in Procent	in cbm	
12./I. 94	1	598	0·05	0·3	† nach 2 Tagen.
15./I. 94	2 a	493	0·05	0·25	† „ 25 „
15./I. 94	2 b	325	0·05	0·16	† „ 24 Stunden.
23./I. 94	3 a	367	0·05	0·18	† „ $2^1/_2$ Tagen.
23./I. 94	3 b	303	0·05	0·15	† „ $2^1/_2$ „
23./I. 94	3 c	335	0·05	0·17	Nekrose, starke Abmagerung
31./I. 94	4 a	365	0·05	0·18	„ „ „
31./I. 94	4 b	450	0·1	0·45	† nach $2^1/_2$ Tagen.

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit stark und schwach virulenten Diphtheriebacillen.

2. Franz Sklenar; $6^3/_4$ Jahre alt.

Aufnahme 15./II. 94. † am 18./II. 94. Vor 6 Tagen mit Husten erkrankt.

a) Fieber: andauernd über 39·0°; am 17. und 18. sinkende Temperatur. b) Harn: enthält Eiweiss. c) Submaxillardrüsen: ziemlich geschwollen. d) Nase:? e) Kehlkopf: Stenose, Intubation und Tracheotomie. f) Lungen: Anfangs frei; am 18./II. Ronchi. g) Rachen: kein Schluckweh; starke Röthung und Schwellung; am 16./II. kleine Beläge.

Zur Untersuchung gelangt eine bei der Intubation ausgehustete Membran.

[1] Die hier angewendeten Abkürzungen bedeuten: D. B. = Diphtheriebacillus. Str. br. = Streptococcus brevis. Str. l. a. = Streptococcus longus mit Trübung der Bouillon. Str. l. b. = Streptococcus longus ohne Trübung der Bouillon. Str. congl. = Streptococcus conglomeratus.

Mikroskopischer Befund. Sehr wenig Mikroorganismen; meist D.B.; ganz vereinzelte Diplokokken.

Bakteriologischer Befund. Serum-Agarplatten und Agarplatten: wenig D. B., sehr wenig Str. l. b. Gelatineplatten: Nur Colonieen von D. B. und Str.

Virulenzprüfung. Ein 413 grm schweres Meerschweinchen erhält 0·05 Procent Diphtheriecultur. Bleibt am Leben. An der Impfstelle kommt es zur Infiltration und Nekrose; starke Abmagerung.

Sectionsbefund. Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis crouposa. (Prof. Eppinger.)

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit schwach virulenten Diphtheriebacillen.

3. Anna Oswald, 10 Jahre alt.

Aufnahme 25./II. 94. Entlassung 18./III. 94. Vor 3 Tagen erkrankt.

a) Fieber: am 25. und 26. bis 38.4; sonst fieberfrei. b) Harn: Anfangs eiweissfrei; enthält Eiweiss vom 10./III. bis 13./III. 94. c) Submaxillardrüsen: ganz wenig vergrössert. d) Nase: frei. e) Kehlkopf: Stenose. Tracheotomie. f) Lunge: normal.

g) Rachen: Schluckweh.

Am 26./II. 94. Rachengebilde stark geröthet und mässig geschwollen. Auf Tonsillen, Uvula, hinterer Rachenwand und Spitze der Epiglottis weisse, leicht erhabene, zerstreute kleinere Beläge, welche sich unschwer ablösen lassen.

Am 1./III. 94. Die Beläge haben sich stark verringert, lassen sich leicht mit der Pincette ablösen.

Am 3./III. 94. Seit gestern wieder neue Auflagerungen.

Mikroskopischer Befund. Am 26./II. 94. Neben sehr zahlreichen D. B., in etwas geringerer Anzahl Diplokokken.

Am 1./III. 94. Wie am 26./II., doch sind die Diplokokken viel zahlreicher.

Am 3./III. 94. Meist D. B.; daneben grössere und kleinere Diplokokken.

Bakteriologischer Befund. Am 26./II. 94 Serum-Agarplatten und Agarplatten: Fast ausschliesslich D. B., viel weniger Str. br. Gelatineplatten: Neben sehr zahlreichen D. B. viele Str. br.

Am 1./III. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Fast ausschliesslich D. B., daneben Str. br. Gelatineplatten: Wie am 26./II. 94.

Am 3./III. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Meist D. B., viele Str. br., vereinzelte Str. congl. und Str. l. b.

Virulenzprüfung. Ein Meerschweinchen von 581 grm erhält 0·05 Proc. einer Diphtheriecultur vom 26./II. 94. † nach 2 Tagen.

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit stark virulenten D. B.

4. Mathilde Fromm, 10 Jahre alt.

Aufnahme 4./III. 94. Entlassung 24./III. 94. Vor 7 Tagen erkrankt.

a) Fieber: remittirend vom 4. bis 11./III. 94; höchste Temperatur 40·0. b) Harn: enthält Eiweiss bis zur Entlassung. c) Submaxillar-

drüsen: leicht geschwollen. d) Nase: frei. e) Kehlkopf: Stenose. Tracheotomie; hustet eine 6 cm lange nach unten verzweigte Trachealmembran aus. f) Lunge: geringer Bronchokatarrh.

g) Rachen: kein Schluckweh.

Am 5./III. 94. Schleimhaut intensiv geröthet, mässig geschwollen. Zusammenhängende, festsitzende, ziemlich dünne, weisse Auflagerungen auf beiden Tonsillen, Uvula, hinterer Rachenwand und Epiglottis.

Am 7./III. 94. Beläge dicker, an Ausdehnung jedoch geringer.

Mikroskopischer Befund. Am 5./III. 94. Massenhaft D. B., vereinzelte Diplokokken, hier und da in kurzen Reihen.

Am 7./III. 94. Nur vereinzelte D. B.; viel zahlreichere Diplokokken.

Bakteriologischer Befund. Am 5./III. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Fast ausschliesslich D. B., vereinzelte Colonieen von Str. l. b. und Pseudodiphtheriebacillen. Gelatineplatten: meist D. B., wenige Str. l. b.

Am 7./III. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Sehr vereinzelte D. B., viele Str. l. b., daneben eine Sarcinecolonie.

Virulenzprüfung. Ein Meerschweinchen von 485 grm erhält 0·05 Proc. Diphtheriecultur. Bleibt am Leben. An der Impfstelle Infiltration und Nekrose.

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit schwachvirulenten Diphtheriebacillen.

5. Marie Stuiser, 5 Jahre alt.

Aufnahme 16./III. 94. † 6./IV. 94. Vor 3 Tagen erkrankt.

a) Fieber: anhaltend hoch, mit täglichen Remissionen. b) Harn: enthält Eiweiss bis zum 31./III. c) Submaxillardrüsen nicht vergrössert. d) Nase: Eingang leicht excoriirt, mit Borken bedeckt. e) Kehlkopf: Stenose. Tracheotomie; hustet bis 4 cm lange Membranen aus. Das Kind verschluckt sich viel. f) Lungen: Anfangs Bronchokatarrh, später links hinten Bronchopneumonie und diffuse Bronchitis beiderseits.

g) Rachen: kein Schluckweh.

Am 17./III. 94. Die Rachenorgane stark geröthet, mässig geschwollen. Auf beiden Tonsillen und an der hinteren Rachenwand kleine, weisse Beläge.

Am 20./III. 94. Beläge kleiner geworden.

Mikroskopischer Befund. Am 17./III. 94. Wenige D. B.; meist Diplokokken. Am 20./III. 94. Wenige D. B.; meist Diplokokken.

Bakteriologischer Befund. Am 17./III. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Fast ausschliesslich D. B., vereinzelte Str. l. a. und Sarcine. Gelatineplatten: Meist D. B., daneben aber zahlreiche Str. l. a. und Str. l. b., vereinzelte Sarcinen.

Am 20./III. 94. Serum-Agarplatten: Meist D. B., daneben Str. l. a. Gelatineplatten: Meist Str. l. a., vereinzelte Colonieen von Coccus a.

Virulenzprüfung. Ein Meerschweinchen von 321 grm erhält 0·05 Proc. Diphtheriecultur; † nach $3^1/_2$ Tagen.

Sectionsbefund. Pneumonia lobularis necroticans pulm. utriusque. Diphth. peracta. (Prof. Eppinger.)

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit stark virulenten D. B.

6. Marie Olbel, $5^1/_2$ Jahre alt.

Aufnahme 23./III. 94. Entlassung 13./IV. 94. Vor 7 Tagen erkrankt.

a) Fieber: vom 23.—25./III. bis 38·6; von da an fieberfrei. b) Harn: enthält Eiweiss vom 23.—25./III. c) Submaxillardrüsen: beträchtlich geschwollen. d) Nase: leichter Schnupfen. e) Kehlkopf: Stenose. Tracheotomie. f) Lungen: leichter Bronchokatarrh.

g) Rachen: kein Schluckweh.

Am 24./III. 94. Rachengebilde stark geröthet, mässig geschwollen. Auf beiden Tonsillen und der hinteren Rachenwand linsengrosse, scharf abgegrenzte Beläge, welche sich schwer und nur unter Blutung ablösen lassen.

Mikroskopischer Befund. Am 24./III. 94. Sehr wenig Mikroorganismen, meist D. B., spärliche Diplokokken.

Bakteriologischer Befund. Am 24./III. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Wenig Colonieen; meist D. B.; daneben Str. l. b., wenige Str. congl. und Str. br., eine Sarcine. Gelatineplatten: Meist D. B. und Str. l. b., einige Coccus a, und eine Sarcine.

Virulenzprüfung. 1. Ein Meerschweinchen von 371 grm erhält 0·1 Procent einer Diphth.-Cultur. † nach $7^1/_2$ Tagen. 2. Ein Meerschweinchen von 470 grm erhält 0·1 Procent einer Diphth.-Cultur. † nach $1^1/_2$ Tagen.

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit mässig und schwach virulenten Diphth.-Bacillen.

7. Robert Grasmuck, $5^1/_2$ Jahre alt.

Aufnahme 3./IV. 94. Entlassung 22./IV. 94. Vor 2 Tagen erkrankt.

a) Fieber: vom 3. bis 7./IV. 94 höchste Temperatur 39·8. b) Harn: enthält Eiweiss vom 5. bis 8./IV. 94. c) Submaxillardrüsen: vergrössert. d) Nase: frei. e) Kehlkopf: Stenose. Intubation und Tracheotomie. f) Lungen: normal.

g) Rachen: Schluckweh.

Am 4./IV. 94. Tonsillen und Uvula mächtig geschwollen, stark geröthet. Ausgedehnte, weisse Auflagerungen auf Uvula, beiden Tonsillen, hinterer Rachenwand und Spitze der Epiglottis. Lassen sich leicht ablösen.

Am 6./IV. 94. Auflagerungen etwas kleiner geworden.

Am 10./IV. 94. Keine Beläge mehr.

Am 15./IV. 94. Auf der rechten Tonsille heute eine Reihe lacunärer, weisslichgelber Pfröpfe, welche sich leicht ablösen lassen.

Mikroskopischer Befund. Am 4./IV. 94. Wenig Mikroorganismen, meist D. B., sehr wenige Diplokokken.

Am 6./VI. 94. In grösserer Menge Diplokokken, keine sicheren D. B.

Am 15./IV. 94. Wenig Bakterien, meist D. B.

Bakteriologischer Befund. Am 4./IV. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Nur vereinzelte D. B., meist Str. congl., wenig Str. br. Gelatineplatten: Meist D. B., wenig Str. congl.

Am 6./IV. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Keine D. B., meist Str. congl., wenige Str. l. b. und Str. br. Gelatineplatten: Str. congl. und Coccus a und c.

Am 16./IV. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Zahlreiche D. B., ebenso zahlreich Str. l. b. und Str. br., weniger Str. congl. Gelatineplatten: Meist D., weniger Str.

Virulenzprüfung. 1. Ein Meerschweinchen von 400 grm erhält 0·05 Procent Diphtheriecultur (vom 4./IV.), bleibt am Leben, an der Impfstelle Infiltration und Nekrose. 2. Ein Meerschweinchen von 285 grm erhält 0·05 Procent Diphth.-Cultur (vom 16./IV.), † nach 8 Tagen.

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit schwach und mässig virulenten D. B.

8. Julianne Sauser, $4^1/_4$ Jahre alt.

Aufnahme 4./IV. 94. Entlassung 25./IV. 94. Seit 8 Tagen Diphtherie der Vulva, Beginn der Rachendiphtherie nicht zu eruiren.

a) Fieber: am 4., 7., 8., 9., 11., 16./IV. bis 38·7; sonst fieberfrei. b) Harn: eiweissfrei. c) Submaxillardrüsen: geschwollen. d) Nase: frei. e) Kehlkopf: frei. f) Lungen: frei.

g) Rachen: kein Schluckweh.

Am 5./IV. 94. Rachengebilde stark geschwollen und geröthet; auf beiden Tonsillen, der Uvula, der hinteren Rachenwand dicke, weisse Auflagerungen, welche sich leicht, aber unter Blutung ablösen lassen.

Am 7./IV. 94. Beläge, Schwellung und Röthung bedeutend zurückgegangen.

Am 14./IV. 94. Auf beiden Tonsillen und der Uvula neue grössere und kleinere, weissliche Auflagerungen; starke Röthung der Schleimhaut.

Mikroskopischer Befund. Am 5./IV. 94. Wenig Mikroorganismen; vereinzelte D. B. und Diplokokken.

Am 7./IV. 94. Neben mässig zahlreichen D. B. zahlreiche Diplokokken; ausser den D. B. noch andere Stäbchen.

Am 14./IV. 94. Wenig Mikroorganismen, meist D. B., daneben Kokken und Diplokokken.

Bakteriologischer Befund. Am 5./IV. 1894. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Nur vereinzelte D. B., meist Str. br., wenige Str. l. b. Gelatineplatten: Meist Str. br., wenige Str. congl. und Str. l. b.

Am 7./IV. 1894. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Zahlreiche D. B. und Str. br., wenige Str. l. b. Gelatineplatten: Zahlreiche D. B. und Str. br., wenige Str. l. b.

Am 14./IV. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Zahlreiche D. B. und Str. br., weniger Str. l. b. Gelatineplatten: Zahlreiche D. B., viele Str. br., wenige Str. l. b. und vereinzelte Coccus c und c′.

Virulenzprüfung. 1. Ein Meerschweinchen von 582 grm erhält 0·05 Procent einer Diphth.-Cultur (vom 5./IV.) † nach $9^1/_2$ Tagen. 2. Ein Meerschweinchen von 382 grm erhält 0·05 Procent einer Diphth.-Cultur (vom 14./IV.) † nach 2 Tagen. 3. Ein Meerschweinchen von 425 grm erhält 0·1 Procent einer Diphth.-Cultur (Vulva) † nach $1^1/_2$ Tagen.

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit mässig und stark virulenten D. B.

9. Josephine Endt, 7 Jahre alt.

Aufnahme. 9./IV. 94. † 13./IV. 94. Vor 2 Tagen erkrankt.

a) Fieber: andauernd über 38·0° bis 39·7°. b) Harn: stark eiweisshaltig. c) Submaxillardrüsen: ganz bedeutend vergrössert. d) Nase:

blutig-seröser Ausfluss. e) Kehlkopf:? f) Lungen: vereinzelte trockene Ronchi.

g) Rachen: starke Schluckschmerzen.

Am 10./IV. 94. Tonsillen und Uvula hochgradig geschwollen, continuirliche, dicke, grauweisse, fetzige Auflagerungen auf dem ganzen weichen Gaumen, stellenweise braunschwärzlich verfärbt. Die Schleimhaut von zahlreichen punktförmigen und streifigen Blutungen durchsetzt. — Foetor ex ore.

Die Auflagerungen lassen sich in grossen Fetzen ablösen, darunter starke Blutung.

Am 12./IV. 94. Die Beläge überall missfarben, schmutzigbraun, theils von Hämorrhagieen durchsetzt. Scheusslicher Foetor.

Mikroskopischer Befund. Am 10./IV. 94. Neben zahlreichen D. B. noch häufiger Diplokokken verschiedener Grösse; zahlreiche Kokken in Haufen.

Am 12./IV. 94. Nur vereinzelte D. B., massenhaft Kokken, daneben häufig schlanke Stäbchen.

Bakteriologischer Befund. Massenhafte Colonieen; die gewöhnlichen Verdünnungen genügen nicht zur Isolirung.

Am 10./IV. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Nur vereinzelte D. B., massenhaft Colonieen von Str. br., weniger Str. l. b. Gelatineplatten: Wenige Str. br. und Coccus d.

Am 12./IV. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Sehr vereinzelte D. B., massenhaft Colonieen von Str. br., weniger Str. l. b. Gelatineplatten: 3 Colonieen Str. br., eine Colonie Coccus c.

Virulenzprüfung. Ein Meerschweinchen von 472 grm erhält 0·05 Procent einer Diphth.-Cultur. † nach $2^1/_2$ Tagen.

Sectionsbefund (Prof. Eppinger). Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis necroticans et crouposa. — Pneumonia haemorrhagica. — Degenerat. adip. cordis. Haemorrh. multipl. pleurar. et mucos. intest. — Gastritis crouposa.

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit stark virulenten D. B. Secundäre Streptokokkeninfection.

10. Therese Rauch; $2^1/_2$ Jahre alt.

Aufnahme 15./V. 94. Entlassung 26./V. 94. Vor 4 Tagen erkrankt.

a) Fieber: am 15./V., sonst fieberfrei. b) Urin: eiweissfrei. c) Submaxillardrüsen: beträchtlich vergrössert. d) Nase:? e) Kehlkopf: bellender Husten; ziehende Inspiration. f) Lungen: leichter Bronchocatarrh. g) Rachen: geringe Schluckbeschwerden.

Am 15./V. 94. Rachenorgane stark geröthet, wenig geschwollen; auf beiden Tonsillen disseminirte Beläge.

Mikroskopischer Befund. Am 15./V. 94. Neben zahlreichen D. B. vereinzelte Diplokokken, seltener Kokken in Haufen.

Bakteriologischer Befund. Am 15./V. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Zahlreiche D. B., daneben Str. l. a. und Str. br. in grösserer Menge, wenige Str. congl. Gelatineplatten: Meist Str. l. a. und Str. br., wenige Str. congl., 2 Colonieen von Coccus *b*.

Virulenzprüfung. Ein Meerschweinchen von 348 grm erhält 0·05 Procent einer Diphth.-Cultur. † nach 3 Tagen.

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit mässig virulenten D. B.

11. Marie König, 7 Jahre alt.

Aufnahme 4./VI. 94. Entlassung 13./VI. 94. Vor 3 Tagen erkrankt.

a) Fieber: frei. b) Harn: enthält vorübergehend Eiweiss. c) Submaxillardrüsen: wenig geschwollen. d) Nase: frei. e) Kehlkopf: frei. f) Lungen: frei.

g) Rachen: Schluckweh.

Am 4./VI. 94. Rachenorgane stark geröthet, wenig geschwollen. Auf beiden Tonsillen und Uvula gelblichweisse, etwas schmierige Auflagerungen.

Mikroskopischer Befund. Am 4./VI. 94. Neben sehr zahlreichen D. B., sehr reichlich Colonieen von Kokken und Diplokokken.

Bakteriologischer Befund. Am 4./VI. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Meist D. B., viel weniger Str. br. und Str. l. b. Gelatineplatten: Meist D. B., weniger Str. und Str. l. b.

Virulenzprüfung. 1. Ein Meerschweinchen von 348 grm erhält 0·05 Procent Diphth.-Cultur; bleibt am Leben; an der Impfstelle Infiltration und Nekrose. 2. Ein Meerschweinchen von 399 grm erhält 0·1 Procent Diphth.-Cultur; bleibt am Leben; Infiltration und Nekrose.

Diagnose. Streptokokkenmischinfection mit schwach virulenten D. B.

12. Franz Lieber, 13 Monate alt.

Aufnahme 10./II. 94. † 27./II. 94. Vor 24 Stunden erkrankt.

a) Fieber: beinahe constant über 38·0° bis 40·4° mit starken Remissionen. b) Harn: enthält am 10. bis 11./II. Eiweiss. c) Submaxillardrüsen: stark geschwollen. d) Nase: blutig-seröser Ausfluss. e) Kehlkopf: frei. f) Lungen: anfangs frei, später beiderseits bronchopneumonische Herde.

g) Rachen:

Am 12./II. 94. Rachenorgane geröthet, mässig geschwollen. Auf der linken Tonsille ein schmieriger, festhaftender, gelblichweisser Belag.

Am 16./II. 94. Beläge fast geschwunden, sehr dünn. Mit einer Oese wird etwas Tonsillarschleim auf Blutserum gestrichen.

Am 27./II. 94. Seit gestern auf der rechten Tonsille eine schmutzigweisse Auflagerung, welche bis heute noch grösser geworden.

Mikroskopischer Befund. Am 12./II. 94. Massenhaft Kokken und kurze Reihen, zahlreiche schlanke Stäbchen, oft in Reihen, daneben kurze, diphtherieähnliche Stäbchen, welche meist parallel gelagert sind.

Am 16./II. 94. —

Am 27./II. 94. Viel weniger Mikroorganismen als am 12./II., meist Diplokokken, wenig Stäbchen.

Bakteriologischer Befund. Am 12./II. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Meist Str. l. b., weniger Str. l. a., daneben viele Colonieen von Coccus e und Colonieen von Stäbchen.

Am 16./II. 94. Blutserumstrich: Neben Str., Coccus e, 2 Colonieen von D. B.

Am 27./II. 94. Serum-Agarplatten und Agarplatten: Meist Str. l. b., daneben verschiedene Kokkenarten und Colonieen von Stäbchen. Gelatineplatten: Verschiedene Kokkenarten, z. T. verflüssigend, Str. l. b. und schlanke Stäbchen.

Virulenzprüfung. Diphtherieculturen vom 16./II. 94.

1. Ein Meerschweinchen von 363 grm erhält 0·05 Procent Diphth.-Cultur. Bleibt am Leben. An der Impfstelle Infiltration und Nekrose.
2. Ein Meerschweinchen von 224 grm erhält 0·05 Procent Diphth.-Cultur. Erfolg wie bei 1.

Tochterculturen von 1 und 2.

3. Ein Meerschweinchen von 228 grm erhält 0·1 Procent Diphth.-Cultur. Bleibt am Leben. An der Impfstelle keine Nekrose.
4. Ein Meerschweinchen von ? grm erhält 0·5 Procent (!) Diphth.-Cultur. Bleibt am Leben.

Sectionsbefund (Prof. Eppinger). Pharyngitis necroticans. Pneumonia lobular. purul. pulm. dextr. Tubercul. glandul. lymph. colli et bronch. — Tuberc. lienis.

Diagnose. Streptokokkenangina.

Die am 16./II. aus dem Tonsillarschleim gezüchteten zwei Diphtheriecolonieen waren die einzigen, welche bei dieser Patientin gefunden wurden. Da sie auf der Diphtherieabtheilung, allerdings in einem anderen Zimmer, als die übrigen Patienten, lag, so lässt sich das Vorhandensein von D. B. im Rachen wohl erklären. Eine ursächliche Bedeutung kann ihnen nicht zugesprochen werden. Der Coccus e zeigt ähnliche Wachsthumsverhältnisse wie der Coccus c, nur verflüssigt er die Gelatine noch langsamer; nach 6 Wochen hat sich erst ein 1 bis 2 mm tiefer Verdunstungstrichter unterhalb dem linsengrossen, grauweissen Rasen gebildet. Von diesem Zeitpunkt an schreitet die Verflüssigung langsam weiter. Die Milch gerinnt in 5 bis 6 Tagen. Im Agar wächst er längs des ganzen Impfstiches. Auf Eiern bildet er eine weisse, auf Kartoffeln eine schmutzigweisse Auflagerung. Die Bouillon trübt er; später klärt sich dieselbe wieder. In der Bouillon bildet er häufig Tetraden; auf Agar, Eiern und Kartoffeln liegt er meist in Haufen, seltener zu zweien; für weisse Mäuse ist er nicht pathogen. Neben demselben und den verschiedenen Streptokokkenarten fanden sich noch 3 Formen von Stäbchen:

1. Plumpe, kurze Stäbchen, häufig parallel gelagert, welche auf Blutserum, Agar und Gelatine viel üppiger wachsen als die D. B., in Form eines grauweissen, feuchtglänzenden Belages.

2. Schlankere Stäbchen, wachsen auf den Gelatineplatten wie Bacterium coli commune.

3. Schmale Bacillen, meist als Diplobacillen, oft in Reihen. Charakteristisches Wachsthum auf der schiefen Agarfläche als dünner, schmutzig-

grauer, über die ganze Oberfläche ausgebreiteter Belag. Auf der Gelatineplatte bilden sie an der Oberfläche kleine, transparente Colonieen mit fein gezacktem Rand, mit grauweissem Centrum und grauer Peripherie; sie verflüssigen die Gelatine nicht.

Folgt man der Eintheilung Barbier's und Martin's, so sind die oben beschriebenen 11 Diphtheriefälle sämmtlich der Angine diphtérique avec associations microbiennes zuzutheilen, indem der D. B. stets von Streptokokken, hier und da auch noch von Staphylokokken begleitet war. Auf die vielfach untersuchten Beziehungen, welche zwischen der Virulenz der D. B. und der Schwere der Erkrankung bestehen, wurde nicht näher eingegangen, immerhin ist in jedem Falle wenigstens eine der Diphtheriecolonieen auf ihre Virulenz untersucht worden.

Die geringste Beimischung von Streptokokken fand sich im Falle Sklenar. Da hier jedoch eine Trachealmembran zur Untersuchung gelangte, in welcher bekanntlich meist nur wenig Mikroorganismen zu finden sind, und in der That auch die D. B. nur in spärlicher Menge nachzuweisen waren, so muss wohl auch dieser Fall zu den Mischinfectionen gerechnet werden. Mit Ausnahme eines zweiten Falles (Olbel) handelte es sich sonst immer um eine starke Beimischung von Streptokokken; in den Fällen 7 und 9 war die Zahl der Streptokokkencolonieen sogar weit grösser, als diejenige der Diphtheriebacillen. Es ergaben somit meine bakteriologischen Untersuchungen ein ganz anderes Resultat, als diejenigen Martin's (10), welcher unter 69 diphtherischen Anginen 52 Angines pures fand, und einen verhältnissmässig nur geringen Procentsatz von Mischinfectionen beobachtete. Die Ursache dieser so verschiedenen Ergebnisse liegt wohl, wie schon früher erwähnt wurde, zum grössten Theile an der Untersuchungsmethode. Martin impfte nur auf schiefe Blutserumflächen und zwar so, dass er direct aus dem Rachen auf das Blutserum impfte, während ich, wie oben beschrieben worden, stets Platten anlegte; — und zum geringeren Theile an localen Verhältnissen. Eine annähernd zuverlässige Schätzung der Streptokokkencolonieen ist aber nur auf der Platte möglich, da sie auf den schiefen Blutserumflächen, wegen des geringen Raumes, rasch von den grösseren Diphtheriecolonieen überwuchert und verdeckt werden, so dass sie ganz übersehen oder in ihrer Zahl beträchtlich unterschätzt werden können. Meist waren verschiedene Streptococcenarten vertreten, häufig jedoch so, dass eine derselben die anderen an Zahl bedeutend übertraf. In zwei Fällen (2 und 4) wurde neben dem D. B. nur der Str. l. b. gefunden; der eine derselben endete mit dem Tode (croup descendens); der zweite zeichnete sich durch eine hartnäckige, die Diphtherie lange überdauernde Nephritis aus und zeigte, wie der erste,

wenigstens beginnenden, descendirenden Croup.[1] In einem dritten Falle (Olbel), bei welchem sich im Ganzen nur wenig Mikroorganismen in den Membranen fanden, gehörten neben dem D. B. dem Str. l. b. die meisten Colonieen an; die übrigen traten an Zahl stark zurück; hier kam es nicht zu einer weiteren Verbreitung der Diphtherie über die Luftwege. — Der Str. l. a. fand sich in grösserer Menge im Fall Stuiser, welcher an einer eiterigen Pneumonie (Schluckpneumonie?) zu Grunde ging. Auch hier wurden grössere Membranstücke ausgehustet.[2] Der Str. congl. wurde nur in einem Falle (Grasmuck) in grösserer Zahl beobachtet; es handelte sich um Pharynx- und Larynxdiphtherie, Membranen wurden nicht ausgehustet. Der Str. br. wurde in fünf Fällen als hauptsächlicher Begleiter der D. B. gefunden, im Falle Endt (septische Diphth.) war er in weit grösserer Masse vorhanden, als der D. B. und die übrigen Streptokokken zusammengenommen. In zwei weiteren Fällen (8 und 10) kam die Zahl der Str. br. derjenigen der D. B. etwa gleich, in den zwei übrigen Fällen (3 und 11) war sie entschieden geringer. Drei dieser Fälle blieben auf den Rachen localisirt, bei einem (3) entwickelte sich noch eine Larynxdiphtherie.

Während in den von Martin (10) untersuchten Fällen der bakteriologische Befund bis zu einem gewissen Grade mit dem klinischen Bilde harmonirte, trat dies bei meinen durchaus nicht ein, indem der bakteriologische Befund insoweit immer ein gleichmässiger war, als es sich stets um Mischinfection handelte — nur die Componenten derselben wechselten —, das klinische Bild aber Erkrankungen von der leichtesten bis zur schwersten Art aufwies. Auch das Ueberwiegen irgend eines der Streptokokken bedingte nicht eine bestimmte Aenderung im Krankheitsbilde. Der Str. brevis z. B. wurde sowohl bei drei ganz leichten Diphtheriefällen, als auch bei der septischen Form in grosser Colonieenzahl gefunden, bei der letzteren allerdings auch die Diphtheriebacillen weit überwiegend. Es würde sich vielleicht empfehlen, solche Fälle als secundäre Streptokokkeninfection oder Secundärinfection mit Streptokokken von den weit häufigeren Mischinfectionen mit Streptokokken auch durch die Benennung zu unterscheiden.

Die Virulenz der Streptokokken bot ebenfalls keine Anhaltspunkte zur Trennung der verschiedenen Fälle; weissen Mäusen gegenüber war sie stets eine fast gleichmässig geringe, ob die Kokken aus einer schweren oder leichten Erkrankung gewonnen wurden. Zieht man endlich in Betracht, dass auch die Virulenz der D. B. — wenigstens nach der hier angewandten Methode der Bestimmung — keine Congruenz mit der

[1] A. a. O. [2] A. a. O.

Schwere der Erkrankung zeigte, da in den leichten Fällen wiederholt D. B. von derselben Virulenz wie bei den schweren gefunden wurden, so kommt man zu dem Schluss, dass der bakteriologische Befund allein keine sicheren Anhaltspunkte liefert, um auf die Schwere der diphtherischen Erkrankung beim Menschen zu schliessen. Es muss daher neben der Zahl und der Virulenz der Diphtheriebacillen, neben den Streptokokken, welche sie begleiten, der Disposition, sei sie nun angeboren oder erworben, eine hervorragende Rolle beim Zustandekommen der verschiedenartigen Krankheitsbilder eingeräumt werden.

III. Die Bedeutung der Mischinfection.

Ueber den Einfluss, welchen die Mundbakterien auf die Ansiedelung des Diphtheriebacillus ausüben, ist bis jetzt nichts bekannt geworden. Die vorliegenden Untersuchungen berücksichtigen diese Frage insofern, als sie festzustellen suchen, ob symbiotische oder antagonistische Beziehungen zwischen dem D. B. und den übrigen Mikroorganismen der Diphtheriemembranen, welche zum Theil auch unter normalen Verhältnissen auf der Rachenschleimhaut gefunden werden, bestehen.

Symbiose und Antagonismus können in zwei Richtungen auf den D. B. einwirken, indem sie erstens sein Wachsthum begünstigen oder hemmen, und zweitens, indem sie seine Virulenz erhöhen oder abschwächen. Endlich können beide Factoren auch zusammentreffen, indem gleichzeitig mit einer Wachsthumsbeförderung auch eine Steigerung der Virulenz, und zu einer Hemmung des Wachsthums noch Verminderung der Giftproduction sich hinzugesellt. Der Einfluss der Strepto- und Staphylokokken auf die Virulenz wurde an Thierexperimenten geprüft, welche weiter unten mitgetheilt werden; die Bedeutung derselben für die Vermehrung des D. B. wurde im Reagensglas auf dreierlei Weise studirt:

1. wurde gleichzeitig mit dem D. B. irgend eine der erwähnten Kokkenarten in Bouillon geimpft und nun verfolgt, wie sich derselbe in der Mischcultur entwickelt;

2. durch Züchtung des D. B. auf Agar, in welchem vorher Strepto- oder Staphylokokken gewachsen waren;

3. durch Züchtung des D. B. in den Filtraten von Bouillonculturen der erwähnten Mikroorganismen.

Die Mischculturen wurden stets so angelegt, dass von einer 24 Stunden alten Bouilloncultur eines Staphylo- oder Streptococcus und einer ebenso

Tabe

Nummer	Name	Ausgang	Alter Jahre	Fieber	Harn	Nase	Lunge	Kehlkopf	Rache beläg
1	Piateck, Marie	geheilt	2	am 1. Tag	normal	frei	frei	frei	reichli dissemi
2	Sklenar, Franz	†	$6^3/_4$	andauernd über 39°	Eiweiss	?	Bronchitis	Stenose, Tracheotomie	vereinz spärli
3	Oswald, Anna	geheilt	10	die ersten zwei Tage bis 38·4	„	frei	frei	desgl.	ausgede
4	Fromm, Mathilde	„	10	7 Tage lang	„	„	Bronchitis	desgl.	„
5	Stuiser, Marie	†	5	anhaltend	„	Coryza	Pneumonie	desgl.	dissemi mässi reichli
6	Olbel, Marie	geheilt	$5^1/_2$	die ersten 3 Tage	„	„	Bronchitis	desgl.	ausgede
7	Grasmuck, Robert	„	$5^1/_2$	5 Tage	„	frei	frei	desgl.	„
8	Sauser, Julianne	„	$4^1/_4$	5 „	normal	„	„	frei	„
9	Endt, Josephine	†	7	anhaltend	Eiweiss	Coryza	Broncho-pneumonie	?	seh ausgede
10	Rauch, Therese	geheilt	$2^1/_2$	am 1. Tag	normal	?	Bronchitis	bellender Husten	weni ausgede
11	König, Marie	„	7	kein	Eiweiss	frei	frei	frei	mässi ausgede

alten Diphtheriebouilloncultur je eine Oese in eine Eprouvette mit Bouillon gebracht wurde. Nach 48 Stunden wurde sodann im hängenden Tropfen untersucht, welche der beiden Bakterienarten das Uebergewicht gewonnen hatte. Zugleich wurde nach tüchtigem Umschütteln aus der Mischcultur eine Oese in ein neues Bouillonröhrchen geimpft und dann nach weiteren 48 Stunden die Tochtercultur auf dieselbe Weise untersucht. Die dabei gewonnenen Resultate gelten zunächst nur für das Wachsthum in Bouillon, da abgesehen von eventuell vorhandenen, die Entwickelung des concurrirenden Bacteriums hemmenden Stoffwechselproducten derjenige Mikroorganismus am ehesten das Uebergewicht gewinnen wird, dessen Wachs-

Schleimhaut	Schwellung derselben	Bakteriologischer Befund						
		Diphtheriebacillen		Str. br.	Str. l. a.	Str. l. b.	Str. congl.	Kokken
		Zahl	Virulenz	Zahl	Zahl	Zahl	Zahl	Zahl
rk	wenig	sehr gross	stark und schwach	sehr vereinzelt	wenig	wenig	vereinzelt	sehr vereinzelt
	stark	wenig	wenig	—	—	sehr wenig	—	—
	mässig	sehr gross	stark	mässig	—	vereinzelt	sehr vereinzelt	—
ır rk	„	gross	wenig	—	—	zahlreich	—	—
rk	„	mässig	stark	—	mässig	wenig	—	sehr vereinzelt
	„	wenig	mässig und schwach	sehr vereinzelt	—	„	sehr vereinzelt	„
	sehr stark	„	schwach	vereinzelt	—	„	mässig zahlreich	„
	stark	mässig	mässig und stark	zahlreich	—	„	vereinzelt	„
ır k	sehr stark	wenig	stark	sehr zahlreich	—	„	—	„
k	mässig	gross	„	zahlreich	mässig zahlreich	—	vereinzelt	„
	wenig	„	schwach	mässig zahlreich	—	wenig	—	—

thum in Bouillon das üppigste zu sein pflegt. Das Ergebniss wird in zweiter Linie noch beeinflusst werden von dem Zeitpunkte der Untersuchung, indem die Wachsthumscurve des Diphtheriebacillus viel weniger steil zum Höhepunkt ansteigt, als diejenige der Streptokokken, deren Entwickelung meist nach 48 Stunden schon ihr Maximum erreicht hat. Untersucht man also nach 2 Tagen, so kann man weit mehr Streptokokken als D. B. finden, ohne dass es sich eigentlich um eine Hemmung in der Entwickelung der letzteren handelt. Eine solche wurde nur dann angenommen, wenn thatsächlich in der Controlbouillonröhre der isolirt gezüchteten D. B. eine viel grössere Zahl derselben sich vorfand.

Ein dritter, ebenfalls beachtenswerther Punkt ist noch die momentan vorhandene Wachsthumsenergie der betreffenden Bakterien, indem unter sonst gleichen Bedingungen ein Mikroorganismus um so eher von seinem Gegner überwuchert werden wird, je mehr er an Entwickelungsfähigkeit eingebüsst hat. — Das Ergebniss dieser Versuche war insoweit immer übereinstimmend dasselbe, als niemals die Entwickelung des D. B. völlig hintangehalten wurde.

a) Streptococcus brevis und Diphtheriebacillus.

1. Str. br. aus Fall Oswald.
1./III. Str. br. und D. B. gleichzeitig in Bouillon geimpft.
3./III. Keine D. B. gewachsen, Str. gut gewachsen; in der Controlröhre D. B. gut gewachsen. Versuch wiederholt.
5./III. Diesmal ganz vereinzelte D. B. im hängenden Tropfen, Str. stark überwiegend. Eine Oese der Mischcultur wird in ein neues Bouillonrohr b übertragen.
7./III. Im Rohr b derselbe Befund wie am 5./III.
15./III. Aus dem Rohr b Uebertragung in ein frisches Bouillonrohr c.
17./III. Nur D. B. gewachsen.

2. Str. br. aus Fall Oswald (derselbe Str., jetzt aber viel schlechter wachsend wie früher).
24./III. Str. br. und D. B. gleichzeitig in ein Bouillonrohr geimpft.
26./III. D. B. stark überwiegend.
3./IV. Eine Oese der Mischcultur wird in ein neues Bouillonrohr übertragen.
5./IV. Nur D. B. gewachsen.

3. Str. br. aus Fall Grasmuck.
10./IV. Str. br. und D. B. gleichzeitig in Bouillon geimpft.
12./IV. Die Str. etwas überwiegend.
17./IV. Eine Oese der Mischcultur wird in ein zweites Bouillenrohr übertragen.
19./IV. D. B. sehr stark überwiegend.

Versuche mit dem Str. br. aus den übrigen Fällen gaben dasselbe Resultat. Der Str. br. hält eine Zeit lang das Wachsthum des D. B. zurück, schliesslich behält aber immer der letztere die Oberhand.

b) Streptococcus longus und Diphtheriebacillus.

1. Str. l. b. aus Fall Lieber.
22./II. Str. l. und D. B. gleichzeitig in Bouillon geimpft.
24./II. Strept. stark überwiegend, viel geringere Zahl von D. B. — Eine Oese der Mischcultur wird in ein neues Bouillonrohr (b) übertragen.

26./II. Im Rohr b überwiegen die Str. nur noch wenig; im ersten Rohr überwiegen jetzt die Str. nicht mehr. Eine Oese der Mischcultur b wird in ein frisches Bouillonrohr c übertragen.

28./II. In der Röhre c dasselbe Verhältniss wie bei b.

3./III. Aus der ersten Mischcultur wird in eine neue Röhre d geimpft.

5./III. Str. und D. B. ungefähr in gleicher Stärke.

15./III. Aus der ersten Mischcultur nochmals Uebertragung in eine neue Röhre e.

17./III. D. B. überwiegend.

2. Str. l. b. aus Fall Sklenar (schlecht wachsend).

22./II. Str. l. und D. B. gleichzeitig in Bouillon geimpft.

24./II. D. B. überwiegend, nur wenig Str. Aus der Mischcultur wird in eine neue Röhre b geimpft.

26./II. Nur spärlich Strept. gewachsen.

3./III. Aus der ersten Mischcultur wird eine Oese in ein neues Bouillonrohr übertragen.

5./III. Nur sehr spärlich Str., meist D. B.

3. Str. l. b. aus Fall Grasmuck.

11./IV. Str. l. und D. B. gleichzeitig in Bouillon geimpft.

13./IV. Fast ausschliesslich Str. gewachsen, in einzelnen Gesichtsfeldern vereinzelte D. B.

17./IV. Aus der Mischcultur wird eine Oese in frische Bouillon übertragen.

19./IV. Nur D. B. gewachsen.

4. Str. l. a. aus Fall Piateck.

1./III. Str. l. und D. B. gleichzeitig in Bouillon geimpft.

3./III. Sehr vereinzelte D. B.; Str. stark überwiegend. Aus der Mischcultur wird eine neue Röhre b inficirt.

5./III. In der Röhre b dasselbe Verhältniss wie in der ersten Mischcultur.

14./III. Aus der ersten Mischcultur wird eine Oese in ein frisches Bouillonrohr übertragen.

16./III. D. B. stark überwiegend.

5. Str. l. a. aus Fall Stuiser.

28./III. Str. l. und D. B. gleichzeitig in Bouillon geimpft.

30./III. D. B. etwas überwiegend.

8./IV. Aus der Mischcultur wird eine neue Röhre b inficirt.

10./IV. D. B. stärker überwiegend.

Die Versuche mit den übrigen Streptokokken dieser Gruppe gaben alle ein ähnliches Resultat. Streptokokken, welche sich nicht mehr üppig vermehren, überwuchert der D. B. von Anfang an. Neben üppig wachsenden Streptokokken vermehrt er sich im Beginn nur in geringem Maasse, nach kürzerer oder längerer Zeit gewinnt jedoch stets der D. B. das Uebergewicht, wobei wohl, wie auch beim Str. br. der Umstand von Bedeutung ist, dass die Streptokokken in Bouillonculturen etwas rascher abzusterben pflegen, als die D. B.

Streptococcus conglomeratus und Diphtheriebacillus.

Von einer grösseren Anzahl von Versuchen, welche alle dasselbe Resultat ergaben, theile ich hier zwei als Beispiele mit:

1. Str. congl. aus Fall Olbel.
4./IV. Str. congl. und D. B. werden gleichzeitig in Bouillon geimpft.
6./IV. D. B. und Str. gut gewachsen.
16./IV. Aus der Mischcultur wird eine Oese in neue Bouillon übertragen.
18./IV. Nur D. B. gewachsen.

2. Str. congl. aus Fall Grasmück.
11./IV. Str. congl. und D. B. gleichzeitig in Bouillon geimpft.
13./IV. D. B. etwas überwiegend.
17./IV. Aus der Mischcultur wird eine Oese in frische Bouillon übertragen.
19./IV. D. B. stärker überwiegend.

Gegenüber dem Str. congl. gewinnen die D. B. von Anfang an das Uebergewicht. — Mischculturen der einzelnen Kokkenarten und der D. B. zeigten ähnliche Verhältnisse. Auch die Staphylokokken vermögen nicht die Entwickelung des D. B. aufzuhalten; meist gedeihen und Kokken D. B. gut nebeneinander.

Ueber das Wachsthum der D. B. auf Agar, in welchem vorher Strepto- oder Staphylokokken gezüchtet worden waren, wurden nur wenige Versuche angestellt. Nachdem die betreffenden Agarstrichculturen 14 Tage im Brütofen gestanden hatten, wurden die Auflagerungen mit einer Oese abgekratzt, und hierauf auf dieselbe Strichfläche eine Oese einer Diphtheriebouilloncultur gebracht. — Auf dem Staphylokokkenagar zeigte die Strichcultur stets nur geringe Entwickelung entsprechend den Culturen auf gewöhnlichem Agar; auf dem Streptokokkenagar dagegen war manchmal ein auffallend üppiges Wachsthum der D. B. zu beobachten.

Zur Gewinnung der Filtrate dienten meist die Chamberland'schen Kaolinkerzen, vereinzelt auch kleine Berkefeldfilter. Leider erwiesen sich die meisten mir zu Gebote stehenden Kerzen als unzuverlässig, so dass auch durchaus klare Filtrate jedes Mal noch im Wasserdampf 20—30 Minuten sterilisirt werden mussten. In Folge dessen wurde bei einigen Streptokokkenarten, welche die Bouillon nicht trübten, mit Zurücklassung des Bodensatzes die vollständig klare Bouillon in sterile Eprouvetten übergeschüttet und durch Controle im Brütofen ihre Keimfreiheit festgestellt. Auch die Filtrate wurden jedes Mal derselben Prüfung unterworfen.

Um eine möglichst starke Anhäufung von Stoffwechselproducten zu erzielen, wurden stets mehrere Wochen alte Bouillonculturen zu diesen Versuchen herangezogen. Zugleich mit den Filtraten wurde jedes Mal

eine Anzahl Controlröhren mit gewöhnlicher Bouillon benutzt; beide wurden zur gleichen Zeit mit derselben Zahl Oesen einer 24 Stunden alten Diphtheriebouilloncultur beschickt und nach 24 Stunden im hängenden Tropfen untersucht. Die Bouillon- wie die Filtratröhren enthielten immer ungefähr dieselbe Flüssigkeitsmenge. Beide wurden häufig nicht nur mikroskopisch untersucht, sondern es wurde zugleich auch im Thierexperiment die Wirkung von Filtratculturen mit derjenigen gewöhnlicher Bouillonculturen verglichen.[1]

Als Beispiele führe ich die folgenden Versuche an:

a) Streptokokkenfiltrate.

1. Str. br. aus Fall Oswald.

Schwach alkalisch reagirendes, sterilisirtes Filtrat einer 19 Tage alten Bouilloncultur. — Gutes Wachsthum; viele kugelig aufgetriebene Formen. (Benützt zu den Thierversuchen Nr. 76, 78, Tab. IX.)

2. Str. br. aus Fall Sauser.

Aus einer 60 Tage alten Cultur abgeschüttete, nicht sterilisirte Bouillon von amphoterer Reaction. Gutes Wachsthum. Im Filtrat viele Kugelformen, in der Bouillon meist lange Stäbchen. (Benützt zum Thierversuch Nr. 74, Tab. IX.)

3. Str. br. aus Fall Endt.

Amphoter reagirendes, sterilisirtes Filtrat einer 31 Tage alten Bouilloncultur. Gutes Wachsthum. In den Filtraten viel zahlreichere Kugelformen als in der Bouillon. (Benützt zu den Thiervers. Nr. 65, 67, 68, 70, Tab. IX.)

4. Str. l. b. aus Fall Piateck.

Amphoteres Filtrat einer 23 Tage alten Bouilloncultur, nicht sterilisirt. Gutes Wachsthum; in den Filtraten meist kugelige Formen, welche auf Agar übertragen als typische Stäbchen wachsen. (Benützt zum Thiervers. Nr. 93, Tab. X.)

5. Str. l. a. aus Fall Piateck.

Amphoteres Filtrat einer 17 Tage alten Bouilloncultur, sterilisirt. Gutes Wachsthum. In den Filtraten meist kugelige Formen, in der Bouillon typische Keulen und Stäbchen. (Benützt zum Thiervers. Nr. 102 und 104, Tab. X.)

6. Str. l. b. aus Fall Fromm.

a) Amphoter reagirende, 38 Tage alte Bouilloncultur wird abgeschüttet, nicht sterilisirt. Gutes Wachsthum, meist Stäbchen. (Benützt zum Thiervers. Nr. 94, Tab. X.)

b) Amphoter reagirendes Filtrat einer 66 Tage alten Bouilloncultur, sterilisirt. Gutes Wachsthum, meist Stäbchen. (Benützt zum Thiervers. Nr. 88, Tab. X.)

[1] A. a. O. die Thierversuche mit Filtratculturen. S. 571 ff.

7. Str. l. a. aus Fall Rauch.

57 Tage alte Bouilloncultur wird abgeschüttet; nicht sterilisirt. Reaction amphoter. Gutes Wachsthum, meist Stäbchen. (Benützt zum Thierv. Nr. 98, Tab. X.)

8. Str. l. b. aus Fall König.

Aus einer 30 Tage alten Bouilloncultur abgeschüttete, amphoter reagirende, nicht sterilisirte Bouillon. Trotz wiederholter Infection mit D. B. verschiedener Herkunft kein Wachsthum.

9. Str. congl. aus Fall Olbel.

Schwach alkalisch reagirendes Filtrat einer 29 Tage alten Bouilloncultur. Gutes Wachsthum, meist kurze, plumpe Stäbchen, in der Bouillon lange Stäbchen. (Benützt zum Thierversuch Nr. 106 und 108, Tab. XI.)

10. Str. congl. aus Fall Rauch.

Aus einer 37 Tage alten, amphoter reagirenden Cultur wird die klare Bouillon abgeschüttet, nicht sterilisirt. Ueppiges Wachsthum, meist Stäbchen (Benützt zum Thierversuch Nr. 116 und 117, Tab. XI.)

b) Staphylokokkenfiltrate.

1. Coccus a aus Fall Stuiser.

a) 63 Tage alte, deutlich alkalisch reagirende Cultur wird abgeschüttet, nicht erhitzt. Gutes Wachsthum, meist Stäbchen. (Benützt zum Thierv. Nr. 137, Tab. XII.)

b) Filtrat einer 28 Tage alten, alkalisch reagirenden Bouilloncultur, sterilisirt; gutes Wachsthum, meist Stäbchen. (Benützt zum Thierv. Nr. 135, Tab. XII.)

2. Coccus b aus Fall Rauch.

Filtrat einer 41 Tage alten Bouilloncultur, sterilisirt, von amphoterer Reaction. Gutes Wachsthum, meist Stäbchen. (Benützt zum Thierv. Nr. 138, Tab. XII.)

3. Coccus c aus Fall Piateck.

Sterilisirtes, amphoter reagirendes Filtrat einer 28 Tage alten Bouilloncultur; sehr üppiges Wachsthum, meist Stäbchen. (Benützt zum Thierv. Nr. 125, Tab. XII.)

4. Coccus c aus Fall Grasmuck.

Sterilisirtes, amphoter reagirendes Filtrat einer 30 Tage alten Bouilloncultur. Ueppiges Wachsthum, meist Stäbchen. (Benützt zum Thierv. Nr. 129, Tab. XII.)

5. Coccus c aus Fall Sauser.

Sterilisirtes, alkalisch reagirendes Filtrat einer 32 Tage alten Bouilloncultur. Sehr üppiges Wachsthum, meist Stäbchen. (Benützt zum Thierv. Nr. 131, Tab. XII.)

Nachdem das Wachsthum der Diphtheriebacillen in den Filtraten der Strepto- und Staphylokokken untersucht worden, wurde auch das Verhalten der letzteren in den Filtraten der Diphtherieculturen geprüft.

c) Diphtheriebacillenfiltrate.

1. Sterilisirtes, alkalisch reagirendes Filtrat einer 25 Tage alten Bouilloncultur.

2	Röhren	inficirt	mit	Str. br.	aus	Fall	Endt.	Schwaches u. verlangsamtes W.
2	„	„	„	„	„	„	Sauser.	Kein Wachsthum.
2	„	„	„	Staph. pyog. aur.				Gutes „

2. Sterilisirtes Filtrat einer 34 Tage alten, alkalisch reagirenden Bouilloncultur.

2	Röhren	inficirt	mit	Str. br.	aus	Fall	Rauch.	Schwaches Wachsthum.
2	„	„	„	Str. l. a.	„	„	„	„ „
2	„	„	„	Str. congl.		„	„	Gutes „
2	„	„	„	Coccus c		„	Endt.	„ „
2	„	„	„	„	c	„	Sauser.	„ „
2	„	„	„	„	a	„	Stuiser	„ „

3. Sterilisirtes Filtrat einer 23 Tage alten, alkalisch reagirenden Bouilloncultur.

2	Röhren	inficirt	mit	Coccus c	aus	Fall	Piateck.	Gutes Wachsthum.
2	„	„	„	Str. l. a.	„	„	„	Kein „
2	„	„	„	Str. l. b.	„	„	Fromm.	„ „
2	„	„	„	Str. congl.	„	„	Olbel.	Schwaches u. verlangsamtes W.

4. Sterilisirtes Filtrat einer 66 Tage alten, alkalisch reagirenden Bouilloncultur.

2	Röhren	inficirt	mit	Coccus b	aus	Fall	Rauch.	Gutes Wachsthum.
2	„	„	„	„	c	„	„ Grasmück.	„ „
2	„	„	„	Str. l. a.	„	„	Piateck.	Kein „
2	„	„	„	Str. l. b.	„	„	„	Schwaches, verlangsamtes W.
2	„	„	„	Str. l. a.	„	„	Rauch.	„ „ „

Mit Ausnahme einer einzigen Cultur von Str. l. b. (Fall König) kam es auf allen Filtraten zur Entwickelung des D. B., in einzelnen Kokkenfiltraten gedieh er sichtlich üppiger, als in der gewöhnlichen Bouillon. In den Filtraten des D. B. dagegen war das Wachsthum der meisten Streptokokken ein auffallend schlechtes im Vergleich zu den Bouilloncontrolröhren, bei einzelnen kam es trotz mehrmaliger Impfung überhaupt nicht zur Entwickelung. Die Staphylokokken wachsen auf den Diphtheriefiltraten ganz gut. — Auffallend war in manchen Filtraten das Auftreten vieler kugelig aufgetriebenen Formen, während in den Bouillonröhren typische lange Stäbchen und Keulen wuchsen. Sehr wahrschein-

lich steht die Veränderung der Reaction damit in Zusammenhang; diesbezügliche Versuche wurden jedoch nicht unternommen. Jedenfalls sind sie nicht als Degenerationsformen aufzufassen, da die betreffenden Filtratculturen häufig an Virulenz die Bouilloncultur übertrafen.

Als Resultat dieser Versuche ergiebt sich daher folgendes:

Zwischen dem Diphtheriebacillus und den Streptokokken besteht in der Nährbouillon ein Antagonismus, welcher aber stets zu Ungunsten der Streptokokken ausfällt. Zwischen den D. B. und den Staphylokokken besteht kein Antagonismus. Die Stoffwechselproducte der Streptokken, namentlich aber diejenigen der Staphylokokken begünstigen das Wachsthum der D. B. in der Bouillon; diejenigen der Streptokokken manchmal auch auf Agar. Die Stoffwechselproducte der D. B. hindern oder verlangsamen das Wachsthum der Streptokokken in Bouillon.

Ausser durch den eben erwähnten, das Wachsthum und die Entwickelung der D. B. begünstigenden Einfluss können die „secundären" Mikroorganismen aber noch auf eine zweite Weise den diphtheritischen Process begünstigen, indem ihre Stoffwechselproducte sowohl die Gewebe für die Diphtherieinfection vorbereiten und empfänglich machen, als auch, wenn der D. B. einmal haftet, sich mit den Toxinen desselben zum gemeinsamen, kräftigeren Angriff auf den Organismus vereinigen können. Wie weit diese Voraussetzung sich erfüllte, mögen die folgenden Thierversuche zeigen, welche in der Weise angestellt wurden, dass Meerschweinchen entweder mit den Filtraten oder den Culturen der Staphylo- und Streptokokken vorbehandelt wurden, oder dieselben gleichzeitig, resp. unmittelbar vor den Diphtheriebacillen injicirt erhielten. Die Diphtherieinfection wurde nach der oben beschriebenen Methode von Klemensiewicz und Escherich (5) mit 24 und 48 Stunden alten Bouillonculturen vorgenommen.

a) Mischinfection mit Str. br. und D. B.

Tabelle II.

Datum 1894	1. Ohne Streptokokken.					2. Mit Streptokokken.				
	Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.	Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.
27./III.	1	555	0·05	† in 7 Tagen	427	2	521	0·05	† in 5 Tagen	436
27./III.	3	372	0·05	† in $6^1/_2$ Tagen	256	4	380	0·05	† „ 2 „	364
21./V.	5	265	0·1	Infiltration	–	6	260	0·1	† „ $1^1/_2$ „	240
20./VI.	7	348	0·05	Infiltration und Nekrose	—	8	365	0·05	† „ $9^1/_2$ „	244

Die Meerschweinchen Nr. 2 und 4 bekamen vor der Injection der Diphtheriecultur am 19./III., 21./III., 23./III. und am 27./III. zugleich und an derselben Stelle mit den D. B. je 2·5 und 2·0 ccm 4—9 Tage alter Bouilloncultur eines Str. br. aus Fall Oswald. Während der Streptokokkenbehandlung nahmen sie um 7 resp. 3 grm an Körpergewicht ab. Zwei Controlthiere von 397 und 251 grm erhielten gleichzeitig je 2·0 und 1·25 ccm derselben Streptokokkenculturen injicirt. Auch sie zeigten anfangs Gewichtsabnahme, blieben aber am Leben. Das Meerschweinchen Nr. 6 bekam 0·5 ccm Filtrat eines Str. br. aus Fall Endt; Nr. 8 erhielt 1·0 ccm Filtrat eines Str. br., welcher von einer Eicultur stammte, aus Fall Rauch; beide Thiere erhielten die Filtrate unmittelbar vor der Diphtherieinfection.

Die mit Filtraten oder Culturen vorbehandelten Meerschweinchen zeigen eine auffallend geringere Widerstandsfähigkeit als die Controlthiere; das Thier Nr. 6 z. B. erliegt in $1^1/_2$ Tagen der Infection mit einem D. B., welcher beim Controlthiere nur eine geringe Infiltration verursachte; das Thier Nr. 8 einem D. B., welcher beim Controlthier Infiltration und Nekrose hervorrief. Der Versuch vom 27./III. 94, bei welchem D. B. von stärkerer Virulenz verwendet wurden, ergiebt ein ähnliches, allerdings nicht so in die Augen fallendes Ergebniss.

b) Mischinfection mit Str. longus und D. B.

Tabelle III.

Datum 1894	1. Ohne Streptokokken.					2. Mit Streptokokken.				
	Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.	Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.
22./II.	9	363	0·05	Infiltration	—	10	395	0·05	† nach 40 Tagen	356
22./II.	11	221	0·05	Infiltration und Nekrose	—	12	202	0·05	† „ 12 „	160
9./III.	13	485	0·05	desgl.	—	14	446	0·05	Infiltration und Nekrose	—
9./III.	15	244	0·05	desgl.	—	16	271	0·05	† nach 10 Tagen	225
17./VII.	17	318	0·01	desgl.	—	18	322	0·1	† „ 2 „	283
„						19	348	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—

Die Meerschweinchen Nr. 10 und 12 bekamen 3·0 und 1·5 ccm einer 8 Tage alten, noch übertragbaren Bouilloncultur von Str. l. b. aus Fall Piateck zugleich und an derselben Stelle, wie die Diphtheriebouilloncultur. Meerschweinchen Nr. 10 starb in der Gravidität mit zwei beinahe ausgetragenen Jungen; ohne dieselben betrug sein Gewicht 237 grm. Die Thiere

Nr. 14 und 16 bekamen am 5./III., 7./III., 8./III. und am 9./III. unmittelbar vor der Diphtherieinfection je $2^1/_2$ und 2·0 ccm von 10 Tage, 33 Tage, 8 und 6 Tage alten Bouilloncultureu eines Str. l. br. aus Fall Piateck; während der Behandlung mit Streptokokkencultureu nahm nur das eine Meerschweinchen Nr. 14 um 7 grm ab. — Das Meerschweinchen Nr. 16 zeigte bei der Section in der Leber, Milz und in den Lungen mehr weniger zahlreiche, miliare bis erbsengrosse Abscesse mit käsigem Eiter. Die grösseren Abscesshöhlen in der Leber hatten derbe, bindegewebige Wandungen. Die Leberabscesse wurden bakteriologisch untersucht. Es liessen sich aus denselben lange Streptokokken züchten, welche aber, im Gegensatz zu den injicirten, die Bouillon trübten. — Meerschweinchen Nr. 18 bekam 1·0 ccm einer 46 Tage alten Bouilloncultur eines Str. l. b. aus Fall Fromm am 16. und 17./VII. an der rechten Bauchseite, Nr. 19 dieselbe Menge an der linken Bauchseite eingespritzt. Die Diphtheriebouilloncultur wurde bei Nr. 19 an derselben Stelle wie die Streptokokkencultur eingespritzt, bei Nr. 18 dagegen auf der entgegengesetzten Bauchseite.

Ein Blick auf die Tabelle III. lehrt, dass auch die Mischinfection mit Str. l. für die Meerschweinchen gefährlicher ist, als die reine Diphtherieinfection.

Das Resultat der Mischinfectionen ist hier allerdings dadurch getrübt, dass bei Nr. 10 die Gravidität zu dem schlimmen Ausgang beigetragen haben kann. Bei Nr. 16 können die multipeln Abscesse als Todesursache angeschuldigt werden; ob dieselben von den eingespritzten Streptokokken herrühren, lasse ich dahingestellt.

c) Mischinfection mit Str. conglomeratus und D. B.

Tabelle IV.

Datum 1894	1. Ohne Streptokokken.					2. Mit Streptokokken.				
	Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.	Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.
18./II.	20	447	0·05	Infiltr. u. Nekrose	—	21	440	0·05	† nach 14 Tagen	253
18./II.	22	298	0·05	desgl.	—	23	311	0·05	† „ 3 „	260
15./II.	24	424	0·05	† nach 5 Tagen	330	25	584	0·05	† „ 3 „	530
15./II.	26	283	0·05	† „ $1^1/_2$ „	274	27	273	0·05	† „ $2^1/_2$ „	262
6./V.	28	311	0·05	† „ $3^1/_2$ „	269	29	253	0·05	† „ $1^1/_2$ „	243
6./V.	30	257	0·05	† „ $5^1/_2$ „	184	31	220	0·05	† „ 4 „	182
28./VI.	32	338	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—	33	361	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—
17./VII.	34	318	0·1	desgl.	—	35	613	0·1	„ „ Abscess	—
„						36	590	0·1	„ „ Nekrose	—

Die Meerschweinchen Nr. 21 und 23 bekamen gleichzeitig und an derselben Stelle mit der Diphtherieinfection 1·5 und 1·0 ccm Filtrat eines Str. congl. aus Fall Piateck. — Die Thiere Nr. 25 und 27 bekamen am 11./II., 12./II., 13./II. und 15./II. auf derselben Bauchseite, wo die Diphtheriecultur injicirt wurde, 2·0 und 1·0 ccm von 4 Tage alten Bouilloncultur en eines Str. congl. aus Fall Piateck. Sie nahmen während der Behandlung mit Streptokokken 36 resp. 19 grm ab. Ein mit denselben Streptokokken behandeltes Controlthier zeigte anfangs ebenfalls Gewichtsabnahme, erholte sich aber dann wieder. — Die Meerschweinchen Nr. 29 und 31 erhielten je 0·5 ccm Filtrat eines Str. congl. aus Fall Olbel; Nr. 33 bekam 1,0 ccm abgeschütteter Bouillon einer Str. congl.-Cultur aus Fall Rauch; Nr. 35 und 36 endlich erhielten am 16. und 17./VII. je 2·0 ccm einer 42 Tage alten Bouilloncultur eines Congl. aus Fall Rauch, Nr. 35 an derselben Stelle, wo die Diphtheriecultur eingespritzt wurde, Nr. 36 auf der entgegengesetzten Bauchseite.

Eine wesentlich schwerere Erkrankung, als die Infection mit D. B. allein sie verursachte, konnte nur einmal, im Versuch vom 18./II. 94, bei der Mischinfection constatirt werden, in den übrigen Fällen war kaum ein Unterschied zwischen dem Verlauf der letzteren und demjenigen der einfachen Diphtherie zu beobachten.

d) Mischinfection mit Staphylokokken und D. B.

1. Coccus c und e.)

Tabelle V.

Datum 1894	1. Ohne Staphylokokken.					2. Mit Staphylokokken.				
	Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.	Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.
6./II.	37	415	0·05	† nach $1^1/_4$ Tag.	414	38	499	0·05	Infiltr. u. Nekrose	—
„	39	345	0·05	† „ $1^1/_2$ „	328	40	318	0·05	† nach $2^1/_2$ Tag.	287
„						41	235	0·05	Infiltr. u. Nekrose	
„						42	302	0·05	† nach $1^1/_2$ Tag.	281
16./VI.	43	751	0·1	† „ 2 „	—	44	645	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—
27./VI.	45	447	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—	46	369	0·1	Infiltration	—
30./VI.	47	322	0·1	† nach $9^1/_2$ Tag.	264	48	304	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—
16./VII.	49	318	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—	50	310	0·1	Infiltration	—
16./VII.						51	288	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—

Die Meerschweinchen Nr. 38 und 40 bekamen am 1./II., 2./II., 3./II. und 6./II. je 2·0 ccm, Nr. 41 und 42 je 1.0 ccm 14 und 15 Tage alter

Bouilloncultureu eines Coccus c aus Fall Piateck, am 6./II. zugleich und an derselben Stelle, wie die Diphtheriecultur, mit Ausnahme des Thieres Nr. 42, welches die letztere am Rücken injicirt erhielt, während die Staphylokokkenculturen am Bauch eingespritzt wurden. — Meerschweinchen Nr. 44 erhält unmittelbar vor der Diphtherieinfection 1·0 ccm Filtrat einer 31 Tage alten Bouilloncultur von Coccus e aus Fall Lieber; Nr. 46 1·0 ccm Filtrat einer 56 Tage alten Bouilloncultur von Coccus c aus Fall Endt; Nr. 48 1·0 ccm Filtrat einer 28 Tage alten Cultur von Coccus c aus Fall Piateck. — Meerschweinchen Nr. 50 und 51 erhielten am 16. und 17./VII. je 1·0 ccm einer 20 Tage alten Bouilloncultur von Coccus e aus Fall Lieber, Nr. 50 an derselben Stelle, Nr. 51 auf der entgegengesetzten Bauchseite die Diphtheriecultur.

Die Mischinfection mit den Staphylokokken dieser Gruppe ergiebt ein von den Streptokokkenversuchen sehr verschiedenes Resultat, indem in den meisten Versuchen die Mischinfection auffallend milder verläuft, als die reine Diphtherie; dies gilt jedoch nur für die Fälle, wo D. B. und Staphylokokken an derselben Stelle injicirt werden. Bei Nr. 42 und 51, bei welchen die Diphtherieinfection an einer anderen Stelle erfolgte, als die Injection der Staphylokokken, war eine Herabsetzung in der Schwere der Infection nicht vorhanden. Nr. 45 und 46 hatten schon einmal Diphtherie mit Nekrose überstanden; bei der zweiten Infection führte die Injection von D. B. allein zu einer Infiltration mit nachfolgender Nekrose, die Einspritzung von Staphylokokkenfiltrat und D. B. rief dagegen nur Infiltration hervor. Nr. 38, 41 und 44 erholten sich erst nach langer und schwerer Krankheit.

2. Coccus b.)

Tabelle VI.

Datum	Nr.	Gewicht grm	Erhält injicirt	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort. grm
17./VII. 94	52	318	0·1 Proc. D.	Infiltration u. Nekrose	—
„	53	367	0·1 „ D. + Staph.	† nach $1^1/_2$ Tagen	285
„	54	357	0·1 „ D. + „	† „ $1^1/_4$ „	281
„	55	390	Staphylokokken	Abscess. Gewichtsabnahme	—

Meerschweinchen Nr. 53, 54 und 55 erhalten am 16. und 17./VII. je 1·0 ccm einer 56 Tage alten, vollständig verflüssigten Gelatinecultur injicirt; Nr. 53 am 17./VII. an derselben Stelle die Diphtheriebouilloncultur; Nr. 54 auf der entgegengesetzten Bauchseite. Die Section ergiebt bei Nr. 53 starke Infiltration der Bauchmusculatur, Röthung der Nebennieren, starkes Exsudat im Herzbeutel, Spur in beiden Pleuren; bei Nr. 54 ist die Infiltration viel ausgedehnter; die Nebennieren sind nicht

geröthet, in den Pleurahöhlen ist kein Exsudat, im Herzbeutel starkes Exsudat vorhanden. Bei beiden Thieren lassen sich aus dem Herzblut zahlreiche Colonieen des Coccus b züchten. Nr. 55 wird schwer krank, zeigt Gewichtsabnahme, bekommt an der Impfstelle einen grossen Abscess, welcher sich spontan eröffnet; erholt sich nur langsam wieder. Als die Versuche abgebrochen werden mussten — 14 Tage nach der Infection — hatte das Thier sein früheres Gewicht noch nicht wieder erreicht. — Das nur mit D. B. inficirte Thier, Nr. 52, zeigte keine Gewichtsabnahme.

3. Coccus a.

Tabelle VII.

Datum	Nr.	Gewicht grm	Erhält injicirt	Erfolg der Infection
17./VII. 94	52	318	0·1 Proc. D.	Infiltration und Nekrose
„	56	382	0·1 „ D. + Staph.	„ „ „
„	57	391	0·1 „ D. + „	„ „ „

Meerschweinchen Nr. 56 und 57 erhielten am 16. und 17./VII. je 1·0 ccm einer 9 Wochen alten, vollständig verflüssigten Gelatinecultur eingespritzt, Nr. 56 an derselben Stelle mit der Diphtheriecultur, Nr. 57 auf der entgegengesetzten Seite der Bauchhaut. Während das mit den D. B. allein geimpfte Thier in seinem Allgemeinbefinden nicht sichtlich gestört wurde — es zeigte vom Tage der Infection an beständig Gewichtszunahme —, wurde bei den Meerschweinchen Nr. 56 und 57 ein starker Gewichtsverlust beobachtet, von welchem sie sich nach 14 Tagen noch nicht erholt hatten. — Nach diesem Versuche stellt sich die Prognose der Mischinfection mit dem Coccus a jedenfalls nicht günstiger, als diejenige der einfachen Diphtherie.

4. Staphylococcus pyogenes aureus.

Tabelle VIII.

Datum	Nummer	Gewicht grm	Erhält injicirt	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort. in grm
27./VI. 94	58	447	0·1 Proc. D.	Infiltration und Nekrose	—
„	59	480	0·1 „ D. + Staph. pyog.	„ „ „	—
17./VII. 94	60	318	0·1 „ D.	„ „ „	—
„	61	340	0·1 „ D. + Staph. pyog.	Infiltration. Abscess. Gewichtsabnahme	—
„	62	340	0·1 „ D. + „ „	† nach 20 Stunden	288
„	63	532	Staphylococcus pyogenes	Abscess	—

Meerschweinchen Nr. 58 und 59 haben beide schon einmal Diphtherie mit Nekrose überstanden; Nr. 59 erhält unmittelbar vor der Diphtherieinfection 1·0 ccm Filtrat einer 35 Tage alten Bouilloncultur injicirt. Die Thiere Nr. 61, 62 und 63 erhalten am 16./VII. und 17./VII, je 1·0 ccm einer 50 Tage alten, völlig verflüssigten Gelatinecultur eingespritzt, Nr. 61 an derselben Stelle am 17./VII. die Diphtheriecultur, Nr. 62 auf der entgegengesetzten Bauchseite. Die Section des Thieres Nr. 62, welches 20 Stunden nach der Infection starb, ergiebt: die Bauchmusculatur hämorrhagisch infiltrirt, ödematös. Keine Röthung der Nebennieren, keine Exsudate. Im Herzblut zahlreiche Colonieen von Staphylococcus pyogenes aureus. — Das Thier Nr. 61 ist längere Zeit sehr schwer krank; an der Impfstelle bildet sich ein grosser Abscess, welcher spontan aufbricht. Nr. 63 zeigt an der Impfstelle nur einen kleinen Abscess ohne Allgemeinerscheinungen.

Die Mischinfection mit Staph. pyog. aur. ergiebt ein ähnliches Resultat, wie diejenige mit Coccus b (Staph. pyog. alb.); jedenfalls ist sie nicht gutartiger, als die Infection mit D. B. allein, sonst hätte zum mindesten im Versuche vom 27./VI. die Mischinfection bei Nr. 59, welches schon einmal Diphtherie überstanden und damit schon eine gewisse Widerstandsfähigkeit erworben hatte, nicht mehr zur Nekrose führen sollen. Bei der Anwendung verflüssigter Gelatineculturen war die Mischinfection sogar sichtlich bösartiger, als die Infection mit D. B. oder Staphylokokken allein. Da jedoch bei den Versuchen über die Mischinfection mit dem Coccus c keine Gelatineculturen benutzt wurden, und die Anwendung der letzteren immerhin andere Verhältnisse schaffen könnte wie die Application von Bouilloncultureu, so mögen die beiderseitigen Resultate nicht in Vergleich gezogen werden.

Die Bedeutung der Streptokokken in den Diphtheriemembranen erklärt sich aus den angegebenen Versuchen ohne Weiteres; sämmtliche Arten erhöhen die Intensität des Diphtherieinfectes in sichtlicher Weise; immerhin tritt diese Eigenschaft bei einzelnen Individuen deutlicher hervor, als bei den anderen, und überschreitet nicht eine gewisse Grenze. Bei sehr schwach virulenten D. B. wurde durch die Anwesenheit der Streptokokken die Erkrankung nicht immer so gesteigert, dass der Tod eintrat, dennoch war auch hier der gefährlichere Charakter der Mischinfection meist nicht zu verkennen, indem die Allgemeinerscheinungen schwerer, die Nekrose eine umfangreichere, die Gewichtsverluste grösser und länger anhaltend waren, als bei der reinen Diphtherie. Die Bedeutung der Staphylokokken wurde bei den bakteriologischen Untersuchungen der Diphtheriefälle als eine geringe erkannt. Immerhin können sie in den Fällen, in welchen sie in grosser Zahl vorhanden sind, einen

milderen Verlauf bedingen, allerdings nur da, wo es sich um Kokken der Gruppe c handelt. Dabei mag nochmals betont werden, dass bei der Anwendung stark virulenter D. B., welchen die Controlthiere rasch erlagen, auch die mit Staphylokokken vorbehandelten Thiere schwere Erkrankungen zeigten und sich nur langsam wieder erholten. Die Ursache dieses die Schwere der Erkrankung abschwächenden Einflusses ist jedenfalls in localen Processen zu suchen; denn spritzt man Staphylokokken und D. B. an zwei verschiedenen Stellen ein, so zeigt die Mischinfection dieselbe Intensität, wie die reine Diphtherie. Die Staphylokokkencultur selbst trägt ebenfalls nicht die Schuld daran, da in den Filtraten derselben die D. B. sowohl gut gedeihen, als auch, wie weitere Versuche zeigen werden, die in diesen Filtraten gezüchteten D. B. sich sehr virulent erweisen. Sehr wahrscheinlich verhindert die durch die Staphylokokken hervorgerufene Entzündung die Aufsaugung des Diphtherietoxins bis zu einem gewissen Grade und beschränkt dadurch den Infect mehr auf die localen Erscheinungen. — Die Strepto- und Staphylokokken sind nun ferner noch von Bedeutung für den diphtherischen Process durch ihren Einfluss auf die Vermehrung und die Giftproduction der D. B. Diesen Punkt beleuchten folgende Experimente, welche die Wirkung von in Filtraten gewachsenen D. B. mit solchen, welche in gewöhnlicher Bouillon gezüchtet wurden, vergleichen.[1]

Filtratculturen.

a) Verhalten der D. B. in Filtraten des Strept. brevis.

Tabelle IX.

Datum 1894	1. Bouilloncultur. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.	2. Filtratcultur. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.
21./V.	64	265	0·1	Infiltration	—	65	228	0·1	† nach $2^1/_2$ Tag.	201
„	66	314	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—	67	227	0·1	† „ $1^1/_2$ „	213
„						68	252	0·1	† „ $1^1/_4$ „	248
30./V.	69	316	0·05	† nach 3 Tagen	296	70	348	0·05	† „ $2^1/_2$ „	324
23./VI.	71	436	0·05	Infiltr., Nekrose, Abmagerung	—	72	388	0·05	† „ 11 „	267
30./VI.	73	322	0·1	† nach $9^1/_2$ Tagen	264	74	292	0·1	† „ $2^1/_2$ „	267
16./IV.	75	470	0·1	† nach $1^1/_4$ Tag.	441	76	387	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—
„	77	248	0·1	† „ $1^1/_2$ „	230	78	270	0·1	desgl.	—
23./VI.	79	436	0·05	Infiltr., Nekrose, Abmagerung	—	80	583	0·05	desgl.	—
26./VI.	81	348	0·05	Infiltr. u. Nekrose	—	82	335	0·05	Leichte Schwell.	—

[1] Die Gewinnung dieser Culturen wurde auf S. 561 beschrieben.

Die Filtrate des Versuches vom 21./V. 94 und 30./V. 94 stammen von einem Str. br. aus Fall Endt (a. a. O. S. 561, 3); bei Nr. 65 wurde sterilisirtes Filtrat, bei Nr. 67 nicht erhitztes Filtrat, bei Nr. 68 und 70 durch $^1/_{10}$ Normalnatronlauge schwach alkalisch gemachtes Filtrat angewendet. Zu den Versuchen vom 23./VI. und 26./VI. 94 (Nr. 72, 80 und 82) wurde eine 3 Wochen alte, abgeschüttete Bouilloncultur von Str. br. aus Fall Rauch verwendet; bei Nr. 72 eine direct aus der Rachenmembran gezüchtete Cultur, welche die Bouillon säuerte; bei Nr. 80 und 82 alkalische Bouillonculturen, welche von der bei Nr. 72 verwendeten Cultur abstammen, aber durch Eiculturen umgezüchtet worden waren (a. a. O. S. 536). Bei Nr. 74 wurden die D. B. auf der abgeschütteten Bouillon eines Str. br. aus Fall Sauser gezüchtet (a. a. O. S. 561, 2); bei Nr. 76 und 78 auf dem Filtrat eines Str. br. aus Fall Oswald (a. a. O. S. 561, 1). — Während in den meisten Culturen des Str. br. die Wirkung der D. B. erhöht erscheint, war das Resultat bei dem aus Fall Oswald stammenden Str. br. das gerade entgegengesetzte. Der letzte unterschied sich allerdings auch noch in anderen Punkten von den übrigen Culturen, indem er 1. für weisse Mäuse virulenter war, als sie, 2. nicht sandförmigen, sondern einen mehr schleimigen Bodensatz bildete, und 3. die Reaction der Bouillon nicht veränderte. Der letzte Punkt allein ist jedenfalls nicht von Bedeutung für die abgeschwächte Wirkung der D. B., da in dem auf schwach alkalische Reaction eingestellten, ursprünglich amphoteren Filtrate des Str. br. aus Fall Endt (Nr. 68 und 70) die D. B. dieselbe erhöhte Virulenz zeigten, wie in denjenigen mit amphoterer Reaction. Es wäre daher naheliegend, den Str. br. aus Fall Oswald ganz von den übrigen Str. breves zu trennen, wenn nicht die von Eiculturen abstammenden Str. br. ähnliche Verhältnisse zeigen würden, und zwar sowohl, was das Aussehen und die Reaction der Bouillonculturen betrifft, als auch mit Bezug auf das Verhalten der in ihnen gezüchteten D. B. (Nr. 80 und 82). Die in denselben auftretende Virulenzverminderung ist um so auffallender, als die Mischinfection mit Str. br.-Filtraten oder -Culturen und Diphtheriebouillonculturen die Schwere der Infection stets erhöhte, gleichviel ob man mehr oder weniger stark Säure producirende Str. br. dazu auswählte.

Vgl. Tabelle X auf folg. Seite.

Zum Versuche vom 7./II. wurde das schwach alkalische, nicht erhitzte Filtrat einer 6 Tage alten, nicht mehr übertragbaren Bouilloncultur von Str. l. b. aus Fall Piateck benutzt; am 5./VI. 94 das Filtrat eines Str. l. b. aus Fall Fromm (a. a. O. S. 561, 6b); am 8./VI. das amphoter reagirende, erhitzte Filtrat einer 43 Tage alten Bouilloncultur von Str. l. b. aus Fall Sauser; am 11./VII. bei Nr. 92 die abgeschüttete, klare Bouillon einer amphoter reagirenden, 36 Tage alten Bouilloncultur von Str. l. a.

b) Verhalten der D. B. in den Filtraten des Str. longus.

Tabelle X.

Datum 1894	1. Bouilloncultur. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.	2. Filtratcultur. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.
7./II.	83	487	0·05	† nach 42 Tag.	282	84	517	0·05	† nach $1^1/_2$ Tag.	470
„	85	265	0·05	† „ $5^1/_4$ „	208	86	271	0·05	† „ $1^1/_2$ „	252
5./VI.	87	437	0·1	† „ $2^1/_4$ „	403	88	284	0·1	† „ $2^1/_2$ „	265
8./VI.	89	539	0·05	Infiltr. u. Nekros.	—	90	479	0·05	† „ $1^1/_2$ „	463
11./VII.	91	371	0·1	† nach $11^1/_4$ Tag.	254	92	379	0·1	† „ $2^1/_4$ „	331
„						93	328	0·1	† „ $1^1/_2$ „	305
„						94	344	0·1	† „ $1^1/_2$ „	300
13./VII.	95	344	0·1	Infiltr. u. Nekros.	—	96	353	0·1	† „ 23 „	—
19./VII.	97	310	0·1	desgl.	—	98	350	0·1	† „ $2^1/_4$ „	317
„						99	395	0·1	† „ $1^1/_2$ „	370
„						100	311	0·1	† „ $3^1/_4$ „	263
2./III.	101	581	0·05	† nach $2^1/_2$ Tag.	504	102	352	0·05	† nach $6^1/_2$ Tag.	277
„	103	360	0·05	† „ $1^1/_2$ „	308	104	312	0·05	† „ $2^1/_2$ „	271

aus Fall Piateck: bei Nr. 93 das Filtrat eines Str. l. b. aus Fall Piateck (a. a. O. S. 561, 4); bei Nr. 94 eine Bouilloncultur von Str. l. b. aus Fall Fromm (a. a. O. S. 561, 6a); am 13./VII. die abgeschüttete, klare Bouillon einer amphoter reagirenden, 30 Tage alten Cultur von Str. l. b. aus Fall Oswald; am 19./VII. bei Nr. 98 eine Cultur von Str. l. a. aus Fall Rauch (a. a. O. S. 562, 7); bei Nr. 99 eine von Nr. 98 abstammende, die Bouillon nicht mehr trübende Cultur (mit Zwischencultur auf Ei); bei Nr. 100 eine von Nr. 99 abstammende, die Bouillon trübende Cultur (mit Zwischencultur auf Milch). Am 2./III. 94 wurde endlich das Filtrat eines Str. l. a. aus Fall Piateck (a. a. O. S. 561, 5) verwendet, in welchem es im Gegensatze zu sämmtlichen übrigen Culturen des Str. longus nicht zu einer Steigerung in der Virulenz der D. B. kam. Die betreffende Cultur war die einzige, welche weisse Mäuse tödtete, in den Bouilloncultureu erhielt sie sich ungewöhnlich lang übertragbar. Ein Versuch, welcher mit einer nach 4 Monaten übertragenen Tochtercultur angestellt wurde, ergab die gewöhnliche erhöhte Wirkung der D. B. auf Meerschweinchen. (Versuch vom 11./VII. 94 Nr. 92.) Dieselbe trat auch hier, wie bei den Filtratculturen der vorhergehenden Gruppe, am deutlichsten hervor, wenn schwächer virulente D. B. zu den Versuchen benutzt wurden, indem dann die Bouilloncultureu bei passender Dosirung nur zu Infiltration

mit Nekrose führten, während die gleichen Mengen von Filtratculturen eine innerhalb weniger Tage mit dem Tode endigende Erkrankung verursachten.

c) Verhalten der D. B. in den Filtraten des Str. conglomeratus.

Tabelle XI.

Datum 1894	1. Bouilloncultur. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.	2. Filtratcultur. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.
6./V.	105	311	0·05	† nach $3^1/_2$ Tag.	269	106	244	0·05	† nach 2 Tagen	223
„	107	257	0·05	† „ $5^1/_2$ „	184	108	280	0·05	† „ $2^1/_2$ „	261
17./V.	109	248	0·05	Infiltration	—	110	332	0·025	Infiltration	—
19./V.	111	477	0·05	† nach $11^1/_4$ Tag.	330	112	514	0·05	† nach $1^1/_4$ Tag.	455
26./V.	113	498	0·05	Infiltr. u. Nekrose	—	114	568	0·05	† „ $3^1/_2$ „	516
28./VI.	115	338	0·1	desgl.	—	116	268	0·1	† „ $2^1/_2$ „	220
„						117	314	0·1	† „ $1^1/_2$ „	295
8./VII.	118	447	0·2	Infiltration	—	119	365	0·125	† „ $21^1/_2$ „	233

Zu dem Versuche vom 6./V. 94 wurde das Filtrat eines Str. congl. aus Fall Olbel gewählt (a. a. O. S. 562, 9); am 17./V. 94 das erhitzte Filtrat einer 41 Tage alten, alkalischen Bouilloncultur aus demselben Fall; am 19./V. und 26./V. 94 dasselbe Filtrat; am 28./VI. eine Cultur aus Fall Rauch (a. a. O. S. 562, 10); am 8./VII. die abgeschüttete, nicht erhitzte Bouillon einer 42 Tage alten Cultur von amphoterer Reaction aus Fall Rauch. — Auch hier tritt die stärkere Wirkung der Filtratculturen am deutlichsten bei schwach virulenten D. B. hervor; ist die Dosirung aber eine zu geringe, so bewirkt auch die Filtratcultur keine Steigerung mehr. (Versuch vom 17./V. 94.)

d) Verhalten der D. B. in den Staphylokokkenfiltraten.

Ueber das Verhalten der D. B. in den Staphylokokkenfiltraten wurden nur wenige Versuche vorgenommen, die meisten derselben mit den Kokken der Gruppe c.

Vgl. Tabelle XII auf folgender Seite

Die Filtrate vom 3./II. 94 stammen von einer amphoteren, nicht erhitzten, 5 Tage alten Bouilloncultur von Coccus c aus Fall Piateck; von demselben Coccus ist das Filtrat des Versuches vom 30./VI. 94 (a. a. O. S. 562, 3). Das Filtrat vom 27./VI. 94 wurde von einer 56 Tage

Tabelle XII.

Datum 1894	1. Bouilloncultur. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.	2. Filtratculturen. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.
3./II.	120	345	0·1	† nach $1^1/_4$ Tag.	328	121	328	0·1	† nach $1^1/_2$ Tag.	295
„	122	261	0·1	† „ $2^1/_2$ „	230	123	285	0·1	† „ $1^1/_4$ „	265
30./VI.	124	322	0·1	† „ $9^1/_2$ „	264	125	334	0·1	† „ $1^1/_4$ „	306
27./VI.	126	447	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—	127	350	0·1	Infiltr. u. Nekrose Abmagerung	—
13./VII.	128	344	0·1	desgl.	—	129	357	0·1	† nach $2^1/_2$ Tag.	304
16./VII.	130	359	0·1	desgl.	—	131	339	0·1	† „ $1^1/_2$ „	319
19./VII.	132	310	0·1	desgl.	—	133	289	0·1	† „ 2 „	259
19./VII	134	359	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—	135	248	0·1	Infiltr. u. Nekrose	—
16./VII.	136	310	0·1	desgl.	—	137	232	0·1	desgl.	—
						138	290	0·1	desgl.	—

alten Bouilloncultur des Coccus c von amphoterer Reaction gewonnen aus Fall Endt. Am 13./VII. wurde das Filtrat eines Coccus c aus Fall Grasmuck verwendet (a. a. O. S. 562, 4); am 16./VII. bei Nr. 131 das Filtrat eines Coccus c aus Fall Sauser (a. a. O. S. 562, 5), bei Nr. 135 das Filtrat eines Coccus a aus Fall Stuiser (a. a. O. S. 562, 1b); am 19./VII. bei Nr. 137 ein Filtrat desselben Coccus (a. a. O. S. 562, 1a), bei Nr. 138 das Filtrat eines Coccus b aus Fall Rauch (a. a. O. S. 562, 2), bei Nr. 133 das amphoter reagirende Filtrat einer 28 Tage alten Bouilloncultur eines Coccus c aus Fall Sauser. Sämmtliche Filtrate mit Ausnahme des bei Nr. 137 verwendeten waren sterilisirt.

In den Filtraten des Coccus c zeigen die Diphtherieculturen eine stärkere, in denjenigen der Kokken a und b ungefähr die gleiche Wirkung wie gewöhnliche Bouilloncultur.

Zwei Versuche mit dem Coccus d gaben folgendes Resultat:

Tabelle XIII.

Datum 1894	1. Bouilloncultur. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort.	2. Filtratculturen. Nummer	Gewicht grm	Menge der D.-Cultur in Proc. des Körpergew.	Erfolg der Infection	Körpergew. post mort
2./VI.	139	492	0·1	† nach $2^1/_4$ Tag.	438	140	485	0·1	† nach $2^1/_4$ Tag.	432
14./VII.	141	287	0·1	Infiltr. u. Nekrose.	—	142	288	0·1	Infiltration	—

Am 2./VI. 94 wurde das sterilisirte Filtrat einer 37 Tage alten Bouilloncultur von amphoterer Reaction verwendet; am 14./VII. das Filtrat einer 32 Tage alten, alkalischen Bouilloncultur. —

Sämmtliche Meerschweinchen dieser Versuchsreihe wurden stets mit 24 oder 48 Stunden alten Culturen auf die Weise inficirt, dass ihnen bei jedem Versuche von gleich alten und von derselben Muttercultur abstammenden Filtrat- resp. Bouillonculturen derselbe Procentsatz ihres Körpergewichtes eingespritzt wurde; mit wenigen Ausnahmen betrug die Menge der injicirten Cultur immer 0·05 oder 0·1 Procent des Körpergewichtes der Versuchsthiere.

Für die stärkere Wirkung der Filtratculturen müssen verschiedene Factoren beschuldigt werden, in erster Linie der Umstand, dass in einzelnen derselben die D. B. sich viel lebhafter vermehren, als in der gewöhnlichen Nährbouillon. Auf diese Weise werden aber, auch wenn dasselbe Flüssigkeitsquantum eingespritzt wird, mit den Filtratculturen mehr Bacillen zur Infection gelangen als mit den Bouillonculturen, so dass sich dadurch allein schon der Unterschied in der Wirkung erklären lässt. — Nach den Untersuchungen Escherich's (11) ist in genau neutraler oder schwach saurer Boullion das Wachsthum der D. B. etwas langsamer und weniger üppig, als in deutlich alkalischer; damit übereinstimmend fand er bei Thierversuchen die alkalische Bouillon stets stärker wirksam als die neutrale. Da nun die meisten Filtrate amphotere, die Bouillon aber immer schwach alkalische Reaction zeigten, ergiebt sich sofort, dass die reichlichere Vermehrung der D. B. in den Filtraten nicht von der Reaction abhängig sein kann, sondern dass dafür die Stoffwechselproducte der Strepto- und der Staphylokokken verantwortlich gemacht werden müssen. Das üppigere Wachsthum liess sich immer schon makroskopisch constatiren, mikroskopisch war es im hängenden Tropfen mit Sicherheit festzustellen. Von einer genaueren Bestimmung der Zahlen durch Giessen von Plattenculturen wurde nach wenigen Versuchen abgesehen, indem auch in den Bouillonculturen nach 24stündigem Wachsthum die Zahl der Colonieen stets so gross war, dass in einer mit einer Oese voll Cultur beschickten Agarplatte dieselben kaum mehr zählbar waren, namentlich aber deswegen, weil die Lagerung der Bacillen in kleineren oder grösseren Haufen eine Trennung in einzelne Keime unmöglich und damit eine exakte Zählung illusorisch macht. — Zu den Filtraten, in welchen ein auffallend üppiges Wachsthum zu beobachten war, gehören in erster Linie diejenigen, welche aus den Culturen der Kokken c und d gewonnen wurden; eine stärkere Wirkung als Bouillonculturen zeigten aber nur die in den ersteren gezüchteten D. B. In den Filtraten des Str. br. war das Wachsthum ungefähr von derselben Stärke, wie in der Bouillon; dies gilt

sowohl für diejenigen Culturen, welche Meerschweinchen gegenüber viel virulenter, als auch für diejenigen, welche schwächer wirksam waren, als die Bouillonculturen. In den Filtraten des Str. longus wuchsen die D. B. meist üppiger, als in den Controlbouillonröhrchen; dasselbe gilt von denjenigen des Str. conglomeratus. Sehr häufig war nun der Unterschied in der Virulenz ein so grosser, dass er kaum auf das üppigere Wachsthum allein zurückgeführt werden konnte. Trotzdem muss diese Frage vorläufig unentschieden gelassen werden, da mir beweisende Versuche mangeln. Ein in dieser Richtung mit einem Conglomeratusfiltrat angestellter Versuch spricht allerdings dafür, dass auch die Bacillen selbst virulenter geworden sind.

Zwei Meerschweinchen, welche beide schon einmal Diphtherie mit localer Nekrose überstanden hatten, werden inficirt: Meerschweinchen a, 447 ^{grm} schwer, mit 0·9 ^{ccm} (also 0·2 Procent) einer 24 Stunden alten Diphtherie-Bouilloncultur; Meerschweinchen b, 365 ^{grm} schwer, mit 0·45 ^{ccm} (0·125 Procent) einer 24 Stunden alten Diphtheriecultur im Filtrat eines Str. congl. aus Fall Rauch. Beide Diphtherieculturen stammen von derselben Muttercultur. Meerschweinchen a bekommt nur eine vorübergehende, locale Infiltration, das Thier b hingegen wird schwer krank und stirbt nach 21 Tagen. — Da in dem Filtrat sich die D. B. nicht viel üppiger vermehrten, als in der Bouillon, und von der letzteren das doppelte Quantum eingespritzt wurde wie von der Filtratcultur, so war die Zahl der Bacillen in beiden Culturen wohl annähernd gleich, wenn nicht in der Bouillon grösser. — Ausser der reichlicheren Vermehrung der D. B. kann endlich noch das in den Filtratculturen enthaltene Filtrat zur Erklärung der stärkeren Wirkung herbeigezogen werden, allerdings nur für die Fälle, wo Streptokokkenfiltrate in Frage kommen; doch darf diesem Umstande aus dem Grunde nicht zu grosse Bedeutung beigelegt werden, weil einzelne Filtratculturen (Str. br. und Coccus c) den gerade entgegengesetzten Effect hervorrufen, wie die Mischinfectionen mit den betreffenden Filtraten und Diphtheriebouilloncultur en. —

Geht nun die in den Filtratculturen vorhandene, erhöhte Virulenz auch auf die Tochterculturen in Bouillon über? Zur Entscheidung dieser Frage wurden Filtratculturen des Str. conglomeratus benutzt.

Vgl. Tabelle XIV auf folg. Seite.

Von einer Diphtheriecultur (Nr. 1), welche in einer Menge von 0·05 Procent ein Meerschweinchen in $3^1/_2$ Tagen tödtete, wurden Tochterculturen (Nr. 2 und 3) in Bouillon und Streptokokkenfiltrat angelegt. Da eine bedeutende Erhöhung der Virulenz erwartet wurde, spritzte man nur 0·025 Procent ein; diese kleine Menge führte jedoch auch in der Filtratcultur nur zu Infiltration an der Impfstelle. Sowohl von der Bouillon

Tabelle XIV.

Datum	Nr.	Gewicht grm	Erhält injicirt	Tochter-Generation	Erfolg der Infection
15./V. 94	1	311	0·05 Proc. Bouilloncultur	—	† nach $3^1/_2$ Tagen
17./V. 94	2	248	0·025 Proc. Bouilloncultur	I.	Infiltration
„	3	332	0·025 „ Filtratcultur	I.	desgl.
18./V. 94	4	245	0·025 Proc. Bouilloncultur	II.	Infiltration u. Nekrose
„	5	271	0·025 „ Filtratcultur	II.	desgl.
„	6	288	0·025 „ Filtr.-Bouill.-C.	II.	desgl.
19./V. 94	7	477	0·05 Proc. Bouilloncultur	III.	† nach 11 Tagen
„	8	514	0·05 „ Filtratcultur	III.	† „ $1^1/_4$ „
„	9	585	0·05 „ Filtr.-Bouill.-C.	III.	† „ $1^1/_2$ „
26./V. 94	10	498	0·05 Proc. Bouilloncultur	V.	Infiltration u. Nekrose
„	11	423	0·05 „ Filtr.-Bouill.-C.	V.	desgl.
„	12	568	0·05 „ Filtratcultur	I.	† nach $3^1/_2$ Tagen

wie von der Filtratcultur (I.) wurden Tochterculturen (II.) angelegt, von der ersteren in Bouillon, von der letzteren in Filtrat und in Bouillon. In der gleichen Menge von 0·025 Procent injicirt führten sie diesmal zu Infiltration und Nekrose. Es wurde daher von den Culturen der III. Generation das doppelte Quantum, wie bisher, nämlich 0·05 Procent, eingespritzt. Dadurch wurde mit sämmtlichen drei Culturen der Tod der Versuchsthiere herbeigeführt, und zwar mit der 3. Generation der Bouillonculturen in 11 Tagen, mit der 3. Generation der immer auf Filtrat fortgezüchteten Bacillen dagegen schon in $1^1/_4$ Tagen, mit der von der Filtratcultur I. abstammenden Filtratbouilloncultur III. in $1^1/_2$ Tagen. Während also die 3. Generation der Bouillontochterculturen eine Abschwächung der Virulenz zeigte, wie sie meist die auf Bouillon weitergezüchteten D. B. erfahren, waren sowohl die auf Filtrat fortgezüchteten, als auch die von einer Filtratcultur abstammenden D. B. virulenter als die gemeinsame Muttercultur. Nach einer Woche (26./V) wurden Enkelculturen derselben (von der Bouilloncultur III in Filtrat (I) und in Bouillon (V), von der Filtratbouilloncultur III in Bouillon (V)) wiederum in der Menge von 0·05 Proc. drei Meerschweinchen eingespritzt. — Die Virulenz der Bouillon-, sowie der Filtratbouillonculturen war nun soweit zurückgegangen, dass sie nur noch Infiltration und Nekrose hervorriefen, während die von Bouillon wieder auf Filtrat übertragenen Bacillen das Versuchsthier in $3^1/_2$ Tagen tödteten. — Das Wesentliche dieses Versuches ist, dass 1. die Erhöhung der Virulenz in den Streptokokkenfiltraten keine hochgradige sein kann;

bei genügend kleiner Dosirung ist ein Unterschied zwischen der Wirkung der Bouilloncultureu einerseits und der Filtratculturen andererseits nicht mehr zu erkennen; 2. dass auch in den Tochtercultureu die stärkere Virulenz noch nachweisbar ist; allerdings geht sie sehr rasch verloren; in der 3. Generation noch deutlich vorhanden, fehlte sie bereits in der 5. Generation; 3) dass durch Ueberimpfung auf Filtrat die abgeschwächte Virulenz der Bouilloncultureu wieder in die Höhe getrieben werden kann.

In dem folgenden Versuche ging die Virulenz noch rascher zurück, sodass schon in der Tochtercultur kein Unterschied gegenüber der Bouilloncultur mehr vorhanden war.

Tabelle XV.

Datum	Nummer	Gewicht grm	Erhält injicirt	Generation	Erfolg der Infection
28./VI. 94	1	338	0·1 % Bouilloncultur	I.	Infiltration und Nekrose
„	2	314	0·1 „ Filtratcultur	I.	† nach $1^1/_2$ Tagen
29./VI. „	3	387	0·1 % Bouilloncultur	II.	Infiltration und Nekrose
„	4	324	0·1 „ Filtr.-Bouilloncultur	II.	desgl.
27./VI. „	5	328	0·1 % Bouilloncultur	III.	† nach $3^1/_2$ Tagen
„	6	328	0·1 „ Filtr.-Bouilloncultur	III.	Infiltration und Nekrose

Das Filtrat stammt von einem Str. congl. aus Fall Rauch. — In der 3. Generation tödtete die Bouilloncultur das Versuchsthier in $3^1/_2$ Tagen, war also ausnahmsweise virulenter als die Muttercultur.

Dieses rasche Zurückgehen der Virulenz ist übrigens nicht nur bei directer Uebertragung in Bouillon zu beobachten, sondern es zeigte sich auch, dass die D. B., welche aus der Impfstelle der durch Filtratculturen getödteten Thiere gezüchtet wurden, nicht mehr so virulent waren, wie diejenigen der Filtratculturen, ja, nicht mehr einmal die Virulenz aufweisen, welche sie vor der Uebertragung auf Filtrat besessen hatten.

2 Meerschweinchen werden am 11./VII. 94 mit je 0·1 Procent 48 Stunden alter Diphtherieculturen: a) in Filtrat von Str. l. b. (Piateck); b) in Filtrat Str. l. a (Piateck) inficirt. Die Muttercultur der beiden Filtratculturen tödtete ein Meerschweinchen in $11^1/_4$ Tagen; die mit den letzteren inficirten Thiere a und b dagegen starben schon in $1^1/_2$ und $2^1/_4$ Tagen. Von den Infiltraten dieser beiden Thiere wird auf Blutserum geimpft. Nach 24 Stunden finden sich in den Serumröhren Diphtheriecolonieen in mässiger Zahl. Von je einer Colonie der beiden Culturen wird in Bouillon geimpft und aus den 48 Stunden alten Bouilloncultureu

der zweiten Generation mit je 0·1 Procent ein Meerschweinchen inficirt. Beide Culturen riefen nur locale Infiltration und Nekrose hervor, trotzdem sie direct von der Impfstelle an typischer Diphtherie verendeter Meerschweinchen herstammten. Tochterculturen derselben, auf Filtrat von Str. l. a. (Fall Rauch) gezüchtet, tödteten mit 0·1 Procent die Versuchsthiere wieder in 2 bis 3 Tagen.

Nachdem auf diese Weise durch Filtratculturen, und vorher durch Mischinfectionen Meerschweinchen mit D. B. getödtet worden waren, welche in Bouillonculturen oft nur Infiltration oder Infiltration und Nekrose verursachten, lag es nahe, auch mit dem Pseudodiphtheriebacillus dieselben Versuche vorzunehmen. Dazu wurde einerseits der von Hofmann von Wellenhof(3) beschriebene Bacillus, welcher im Grazer bakteriologischen Institut immer noch fortgezüchtet wird, benützt, andererseits ein aus dem Fall Fromm isolirter Pseudodiphtheriebacillus, welcher auf Gelatine und Agar noch üppiger wuchs, als der Hofmann'sche. Um die Wirkung der Infection so hoch als möglich zu treiben, wurden Culturen des Pseudo-D. B. in Filtraten des Str. congl. zusammen mit Streptokokkenculturen oder Filtraten derselben den Versuchsthieren eingespritzt.

1. Filtrat von Str. br. (Fall Endt). Pseudo-D. B. (aus Fall Fromm).

Datum	Nr.	Gewicht grm	Erhält injicirt	Erfolg der Infection
10./VII. 94	1	296	0·1 % 24 Stunden alte Cultur	kein Infiltrat
„	2	306	0·1 „ Filtr.-Cultur + 0·7 ccm Filtr.	desgl.
„	3	291	0·1 „ Filtratcultur	desgl.

2. Filtrat von Str. br. (Fall Sauser). Pseudo-D. B. (Hofmann).

Datum	Nr.	Gewicht grm	Erhält injicirt	Erfolg der Infection
13./VII. 94	4	307	0·8 ccm einer 7 Tage alten Bouillon-cultur	Spur Infiltrat
„	5	345	0·7 „ einer 24 Std. alten Filtrat-cultur + 1·5 ccm Filtrat	geringe Infiltration
„	6	406	0·5 „ einer 24 Std. alten Filtrat-cultur	kein Infiltrat

3. Culturen von Str. congl. (Fall Rauch). Pseudo-D. B. (Fall Fromm).

Datum	Nr.	Gewicht grm	Erhält injicirt	Erfolg der Infection
17./VII. 94	7	484	3·0 ccm einer 6 Wochen alten Str.-Cultur + 4·0 ccm einer 2 Tage alten Pseudodiphtheriecultur	keine Infiltration

Das Meerschweinchen Nr. 7 bekam ausserdem noch am 11./VII. und 13./VII. je 3·0 ccm von 5 bis 6 Wochen alten Streptokokkenculturen eingespritzt.

Trotz der combinirten Infection, trotz grösserer Mengen von Culturen gelang es nie Nekrose oder Abnahme des Körpergewichtes zu erzielen; auch das Allgemeinbefinden der Versuchsthiere war nicht gestört. — Es ist dies ein Grund mehr, den Pseudodiphtheriebacillus von den echten Diphtheriebacillen mit abgeschwächter Virulenz zu trennen.

Zum Schlusse kann ich es nicht unterlassen, meinem derzeitigen Chef, Hrn. Prof. Escherich, und dem Vorstande des Institutes für allgemeine Pathologie in Graz, Hrn. Prof. Klemensiewicz, für das rege Interesse, welches sie meinen Untersuchungen zu Theil werden liessen, meinen besten Dank auszusprechen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Löffler, Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen u. s. w. *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1884. Bd. II.

2. Roux et Yersin, Contribution à l'étude de la diphtérie. 3. Mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur.*

3. Hofmann von Wellenhof, Untersuchungen über den Löffler'schen Bacillus der Diphtherie und seine pathogene Bedeutung. *Wiener med. Wochenschrift.* 1888. Nr. 3 u. 4.

4. Barbier, De quelques associations microbiennes dans la diphtérie. *Archives de méd. expérim. etc.* Mai 1891.

5. Klemensiewicz und Escherich, Ueber einen Schutzkörper im Blute der von Diphtherie geheilten Menschen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1890. Bd. XIII. Nr. 5 und 6.

6. Kurth, Ueber die Unterscheidung der Streptokokken und über das Vorkommen u. s. w. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1891. Bd. VII.

7. v. Lingelsheim, 1. Experimentelle Untersuchungen über morphologische, culturelle und pathogene Eigenschaften verschiedener Streptokokken. 2. Beiträge zur Streptokokkenfrage. Behring, *Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten.* Leipzig 1893.

8. Behring, Untersuchungsergebnisse, betreffend den Streptococcus longus. *Ebenda.*

9. v. Schreider, Ueber Mischculturen von Streptokokken und den Diphtheriebacillen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1892. Bd. XII. Nr. 9.

10. Martin, Examens clinique et bactériologique de deux cents enfants etc. *Annales de l'Institut Pasteur.* Mai 1892.

11. Escherich, Zur Frage des Pseudodiphtheriebacillus und der diagnostischen Bedeutung des Löffler'schen Bacillus. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1893. Nr. 21 ff.

12. Mya, Ueber die Pathologie der Diphtherieinfection. *Mittheilungen aus dem XI. internation. med. Congress zu Rom.* Referent: Sanarelli. — *Centralblatt für Bakteriologie.* 1894. Bd. XV. Nr. 18.

13. Funk, Experimentelle Studien über die Frage der Mischinfection bei Diphtherie. *Diese Zeitschrift.* 1894. Bd. XVII.

LONDON SCHOOL OF HYGIENE AND TROPICAL MEDICINE
LIBRARY
12 JUL 1956

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

K 30/6/52